

ПСОРИАЗ

Псориаз – хроническое системное иммунопатологическое заболевание, ассоциированное в дебюте со стрептококковой инфекцией.

Клинические проявления псориаза разнообразны. Выделяют несколько форм, среди которых наиболее часто встречаются: вульгарный (обыкновенный) псориаз, характеризующийся высыпанием узелков, бляшек, покрытых серебристыми чешуйками на коже волосистой части головы, разгибательной поверхности локтевых, коленных суставов, а также псориатический артрит, который может развиваться одновременно с псориатическими высыпаниями на коже или предшествовать им. Эта форма псориаза протекает наиболее тяжело и нередко приводит к инвалидности.

Псориаз ногтей (псориатическая ониходистрофия) рассматривается как отягощение заболевания, приводящее к серьезным эстетическим и функциональным нарушениям, а также уязвимости ногтей к инфекциям.

В медицинском центре «Личный доктор-2» под руководством кафедры дерматологии и косметологии ФНМО РУДН и Ассоциации специалистов по изучению псориаза используются современные и высокоэффективные методы лечения псориаза с применением новейших технологий, таких как: фото- и лазерная терапия; ПУВА-терапия, таргетная терапия биологическими генно-инженерными препаратами (Эфлейра, Стелара, Симпони и др.); коррекция ожирения, эндокринных нарушений и реабилитация на бальнеогрязелечебном комплексе Мертвого моря в Иордании.

АКЦИЯ

В клинике
первичный консультативный прием
больных псориазом бесплатный!!!



ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

◆ Оспа обезьян

◆ Лечение тяжелой формы атопического дерматита

◆ Современный взгляд на патогенез
и лечение неалкогольной жировой болезни печени

◆ Разработка метода управляемой
высокочастотной электрохирургической холодной плазмы
в лечении васкуляризированных опухолей
предстательной железы

ПЛАН РАБОТЫ КАФЕДРЫ НА 2022 ГОД



Передовые знания от международного эксперта внутривенной терапии, кандидата меднаук Медзиновской Александры.

Контакты

+7 499 281 66 18
 ivhelpsupp@gmail.com
<https://ivmedical.school/>
<https://ivmedical.group/>
<https://vk.com/ivalexschool>
https://t.me/dr_medzinovskaya

Подробнее ->



**Международная школа нутритивной и инфузионной
 терапии доктора Медзиновской**

IV Medical

Станьте частью образовательной среды, где вы получите доступ к лучшим медицинским решениям по IV-терапии, способным повлиять на качество жизни ваших пациентов и вывести личную практику на новый уровень экспертности!



Диплом гособразца

Скидка читателя действует до 01.01.2023. Чтобы воспользоваться скидкой позвоните по телефону +7 499 281 66 18 и назовите промокод "журнал".

Ординатура «Дерматовенерология» — 2 года (с 20.09.2022)		
Первичная переподготовка «Дерматовенерология» (576 ч) – 80 000 ₽		
01.02.2022–20.05.2022	05.04.2022–29.07.2022	01.09.2022–30.12.2022
Первичная переподготовка врачей-дерматовенерологов по программе «Косметология» (576 ч) – 95 000 ₽		
01.03.2022–31.07.2022	25.05.2022–31.10.2022	01.09.2022–30.12.2022
01.11.2022–13.03.2023		
Программы повышения квалификации 144 ак. ч.		
«Дерматовенерология» (144 ч) – 20 000 ₽		
24.01.2022–19.02.2022	16.05.2022–11.06.2022	12.09.2022–15.10.2022
21.02.2022–25.03.2022	27.06.2022–23.07.2022	17.10.2022–16.11.2022
04.04.2022–30.04.2022	08.08.2022–03.09.2022	21.11.2022–17.12.2022
		26.12.2022–28.01.2023
«Косметология» (144 ч) – 25 000 ₽		
26.01.2022–22.02.2022	18.05.2022–16.06.2022	05.09.2022–01.10.2022
28.02.2022–29.03.2022	20.06.2022–16.07.2022	24.10.2022–23.11.2022
06.04.2022–05.05.2022	25.07.2022–20.08.2022	30.11.2022–28.12.2022
		21.12.2022–25.01.2023
«Трихология» (72 ч) – 25 000 ₽		
28.02.2022–12.03.2022 (практика 28.02–04.03)	25.04.2022–07.05.2022 (практика 25.04–29.04)	19.09.2022–01.10.2022 (практика 19.09–23.09)
14.11.2021–26.11.2021 (практика 14.11–18.11)		
«Основы трихологии» (36 ч)* – 15 000 ₽		
28.02.2022–05.03.2022 (практика 28.02, 01.03, 03.03)	25.04.2022–30.04.2022 (практика 25.04, 26.04, 28.04)	19.09.2022–24.09.2022 (практика 19.09, 20.09, 22.09)
14.11.2022–19.11.2022 (практика 14.11, 15.11, 17.11)		
«Криотерапия» (8 / 18 ч)* – 5 000 / 15 000 ₽		
01.03.2022–03.03.2022 (практика 1 день)	24.05.2022–26.06.2022 (практика 1 день)	01.09.2022–03.09.2022 (практика 1 день)
«Ультразвуковое лечение кожи. Ультразвуковой СМАС-лифтинг» (18 ч)* – 10 000 ₽		
11.04.2022–13.04.2022	12.09.2022–14.09.2022	21.11.2022–23.11.2022
«Радиоволновая терапия в дерматовенерологии» (8 / 18 ч)* – 5 000 / 15 000 ₽		
01.03.2022–03.03.2022 (практика 1 день, дата определяется за месяц до начала обучения)	24.05.2022–26.06.2022 (практика 1 день, дата определяется за месяц до начала обучения)	01.09.2022–03.09.2022 (практика 1 день, дата определяется за месяц до начала обучения)
«Деструктивные методы в дерматовенерологии. Дерматоонкология. Основы дерматоскопии» (72 ч) – 25 000 ₽		
01.03.2021–13.03.2021 (практика 01–03.03)	24.05.2021–05.06.2021 (3 дня практики)	01.09.2021–14.09.2021 (3 дня практики)
«Плазмотерапия в дерматовенерологии и косметологии» (18 ч)*		
21.03.2022–23.03.2022	05.09.2022–07.09.2022	23.05.2022–25.05.2022
	14.11.2022–16.11.2022	
«Диагностика заболеваний волос. Трихоскопия» (18 ч)*		
28.02.2022–02.03.2022 (практика 28.02)	25.04.2022–27.04.2022 (практика 25.04)	19.09.2022–21.09.2022 (практика 19.09)
14.11.2022–16.11.2022 (практика 14.11)		
«Нерубцовые алопеции. Диагностика и лечение» (18 ч)*		
01.03.2022–03.03.2022 (практика 01.03)	26.04.2022–28.04.2022 (практика 26.04)	20.09.2022–22.09.2022 (практика 20.09)
15.11.2022–17.11.2022 (практика 15.11)		
«Инъекционная и аппаратная трихология» (18 ч)*		
03.03.2022–05.03.2022 (практика 03.03)	28.04.2022–30.04.2022 (практика 28.04)	22.09.2022–24.09.2022 (практика 22.09)
17.11.2022–19.11.2022 (практика 17.11)		
«Лазерная терапия в дерматовенерологии и косметологии» (36 ч)* (с практикой 1–2 дня)		
14.02.2022–19.02.2022	23.05.2022–28.05.2022	26.09.2022–01.10.2022
14.03.2022–19.03.2022	20.06.2022–25.06.2022	17.10.2022–22.10.2022
04.04.2022–09.04.2022	18.07.2022–23.07.2022	21.11.2022–26.11.2022
25.04.2022–30.04.2022	22.08.2022–27.08.2022	19.12.2022–24.12.2022
«Детская дерматовенерология» (36 ч)*		
14.02.2022–19.02.2022	23.05.2022–28.05.2022	12.09.2022–17.09.2022
11.04.2022–16.04.2022	11.07.2022–16.07.2022	17.10.2022–22.10.2022
		05.12.2022–10.12.2022

* В настоящее время баллы НМО начисляются при условии регистрации на сайте <https://edu.rosminzdrav.ru>

• Программа «Основы трихологии» (36 ч) После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 36 баллов.	15 000 ₽
• Программа «Лазерная терапия в дерматовенерологии и косметологии» (36 ч) После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 36 баллов.	25 000 ₽
• Программа «Радиоволновая терапия в дерматовенерологии» (18 ч) После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов.	15 000 ₽
• Программа «Криотерапия» (18 ч) После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов.	15 000 ₽
• Программа «Плазмотерапия в дерматовенерологии и косметологии» (18 ч) После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов.	12 000 ₽
• Программа «Ультразвуковое лечение кожи. Ультразвуковой СМАС-лифтинг» (18 ч) После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов.	10 000 ₽
• Программа «Диагностика заболеваний волос. Трихоскопия» (18 ч) После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов.	5 000 ₽
• Программа «Инъекционная и аппаратная трихология» (18 ч) После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов.	5 000 ₽
• Программа «Нерубцовые алопеции. Диагностика и лечение» (18 ч) После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов.	5 000 ₽

За актуальными новостями следите на нашем сайте <https://lectorderm.ru/>

ВЕСТНИК ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ научно-практический и информационный журнал № 3, 2022

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. Асташов, 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

ДЕРМАТОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- Оспа обезьян: обзор зарубежной литературы.....3**
Очоа Лусуриага Дж. дель С., Баткаев Э.А., Очоа Лусуриага А.М.
- Лечение тяжелой формы атопического дерматита8**
Аун Р.Ю., Гуменная Э.Р.
- Перспективы применения ингибиторов фермента фосфодиэстеразы в лечении атопического дерматита17**
Очоа Лусуриага Дж. дель С., Аун Р.Ю., Очоа Лусуриага Р.П.
- Новые подходы к лечению акне22**
Карамова А.А., Уджуху В.Ю., Кукало С.В., Потекаев Н.Н.
- Влияние дефицита полиненасыщенных омега-3 жирных кислот на течение аллергического ринита26**
Портенко Е.Г., Тригубенко Р.А., Мирзоева Е.З., Вашневская Н.А.

ТЕРАПИЯ

- Современный взгляд на патогенез и лечение неалкогольной жировой болезни печени.....29**
Манкиева Э.Г., Кухарева Е.И.

УРОЛОГИЯ

- Разработка метода управляемой высокочастотной электрохирургической холодной плазмы в лечении васкуляризированных опухолей предстательной железы.....33**
Королёв С.В., Семин А.В., Гоголев Н.М., Виноградов И.В.



POST-QUALIFYING MEDICAL EDUCATION HERALD

research-to-practice and informational magazine № 3, 2022

Managing editor:

E. A. Batkaev,

Head of the Department of Dermatovenerology 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 Dermatovenerology 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 Dermatovenerology 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

DERMATOLOGY. ALLERGOLOGY

- Monkeypox virus to foreign literature3**
Ochoa Luzuriaga J. del C., Batkaev E.A., Ochoa Luzuriaga A.M.
- Treatment of severe atopic dermatitis8**
Aoun R.Yu., Gumennaya E.R.
- Prospects for the use of phosphodiesterase 4 enzyme inhibitors in the treatment of atopic dermatitis17**
Ochoa Luzuriaga J. del C., Aoun R.Yu., Ochoa Luzuriaga R.P.
- New approaches to acne treatment22**
Karamova A.A., Udzhukhu V.Yu., Kukalo S.V., Potekaev N.N.
- The effect of deficiency of polyunsaturated omega-3 fatty acids on the course of allergic rhinitis26**
Portenko E.G., Trigubenko R.A., Mirzoeva E.Z., Vashnevskaya N.A.

THERAPY

- Modern view of pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease29**
Mankieva E.G., Kukhareva E.I.

UROLOGY

- Development of a method of controlled high-frequency electrosurgical cold plasma in the treatment of vascularized prostate tumors33**
Korolev S.V., Semin A.V., Gogolev N.M., Vinogradov I.V.



Оспа обезьян: обзор зарубежной литературы

Дж. дель С. Очоа Лусуриага, Э.А. Баткаев, А.М. Очоа Лусуриага

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – обзор библиографии инфекции оспы обезьяны, для предоставления дерматологам обновленной информации.

Материалы и методы. Обзор научной литературы из базы данных PubMed, публикации источника контента: Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC), национальный центр новых и зоонозных инфекционных заболеваний (NCEZID), Отдел патогенов и патологии с высоким воздействием (DHCPP), научные статьи до 2022.

Оспа обезьяны является зоонозным заболеванием, вызываемым вирусом *variola*, который принадлежит к роду *Orthoxvirus* (*Orthopoxvirus*) семейства поксвирусов. С 2018 года в Нигерии были зарегистрированы случаи обезьяньей оспы (MPSV). В последующем обезьянья оспа выявлялась у нигерийских пациентов, путешествующих в других частях Мира, 16 ноября 2021 года диагноз был подтвержден у жителя США. По состоянию на 30 сентября 2022 года было зарегистрировано в общей сложности 70420 случаев заболевания во всем мире, в США – 26049. В 12 государствах – членах Европейского союза / Европейской экономической зоны (ЕС/ЕЭЗ) и в странах, где заболевание не является эндемичным, включая страны Латинской Америки – 14766 случаев. В России не зафиксировано настоящее время ни одного случая обезьяньей оспы. Это инфекционное заболевание вызывает обеспокоенность во всем Мире.

Ключевые слова: обезьянья оспа, ортопоксвирус, новые инфекционные заболевания, зооноз, вспышки болезней, единое здоровье.

ABSTRACT

Monkeypox virus to foreign literature

J. del S. Ochoa Luzuriaga, E.A. Batkaev, A.M. Ochoa Luzuriaga

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

Objective: review of bibliography review of the bibliography of monkeypox infection to provide updated information to dermatologists.

Materials and methods: Review of scientific literature from the PubMed database, publications Content source: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for New and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Department of Pathogens and Pathology with High Exposure (DHCPP), scientific articles until 2022.

Results: the *variola monkey* (MPX) is a zoonotic disease caused by the *variola monkey virus* (MIX), which belongs to the genus *Orthoxvirus* (*Orthopoxvirus*) of the *poxvirus* family. Since 2018, cases of monkeypox (MPSV) have been reported in the state of Nigeria after weaning for 39 years, since 2018, cases of Nigerian patients traveling to other parts of the world have been reported, on November 16, 2021, the diagnosis was confirmed in a US resident, As of September 30, 2022, a total of 70,420 cases have been reported worldwide. US 26,049 and as of May 25, 2022, 118 were registered cases of the disease in 12 member States of the European Union / European Economic Area (EU/EEA) and a total of 14,766 in countries where the disease is not endemic, including Latin American countries. so far, no cases have been recorded in Russia, this disease is causing concern all over the world.

Keywords: monkeypox, orthopoxvirus, emerging infectious diseases, zoonosis, disease outbreaks, one health.

ВВЕДЕНИЕ

Оспа обезьян (ООБ) – редкое заболевание, вызываемое вирусом оспы обезьян. Вирус оспы обезьян относится к роду *Orthopoxvirus* семейства *Poxviridae*. Род *Orthopoxvirus* также включает вирус натуральной оспы (вызывающий оспу), вирус коровьей оспы (используемый в вакцине против оспы) и вирус коровьей оспы [1].

Оспа обезьян впервые была выявлена в 1958 году, когда в колониях обезьян, содержащихся для иссле-

дований, произошли две вспышки заболевания, похожего на оспу, отсюда и название «оспа обезьян». Там же в 1958 г. был впервые выделен и идентифицирован вирус оспы обезьян [1, 2]. Первый случай заболевания человека оспой обезьян был зарегистрирован в 1970 году в Демократической Республике Конго (ДРК). С тех пор случаи оспы обезьян регистрировались у людей в нескольких странах Центральной и Западной Африки: Камеруне, Центральноафриканской Республике, Кот-д'Ивуаре, Демократической Республике Конго, Габоне, Либерии,



Нигерии, Республике Конго и Сьерра-Леоне (фото 1). Большинство случаев заражения людей ООб приходится на Демократическую Республику Конго [1].

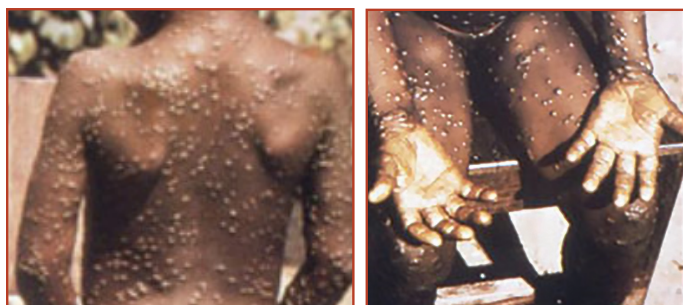


Фото 1. Оспа обезьян

Случаи заражения людей оспой обезьян за пределами Африки связаны с международными поездками граждан или ввозом животных (фото 2). Заболевания ООб зарегистрированы в Соединенных Штатах, Израиле, Сингапуре и Соединенном Королевстве [1]. По состоянию на 30 сентября 2022 года было зарегистрировано в общей сложности 70420 случаев заболевания во всем мире, в США – 26049.

Естественный резервуар обезьяньей оспы остается неизвестным. Однако африканские грызуны и обезьяны могут быть переносчиками вируса ООб и заражать людей [1].

Патогенез

Проникновение вируса происходит через входные ворота в слизистых (ротоглотка, носоглотка) или в коже. Инкубационный период обычно длится от 7 до 14 дней с верхним пределом 21 день. Вирус оспы обезьян размножается в месте инокуляции, а затем распространяется по лимфогенным путям в лимфатические узлы с последующей вирусемией [2].

Клинические проявления ООб начинаются с продромальных симптомов (лихорадка и лимфаденопатия) в течение 1–2 дней до появления поражений. Инфицированные пациенты в этот период могут быть заразными [2]. Вначале патологический процесс формируются на слизистой ротоглотки, а затем на коже.



Фото 2. Ребенок, больной обезьяньей оспой

Пути передачи вируса

Инфицирование вирусом оспы обезьян происходит при контакте с больными ООб животным или человеком, а также через материалы, содержащие вирусы (биоматериалы, предметы обихода, одежда, постельное белье, загрязненные отделяемыми из язв и др.) [1].

Возможно инфицирование человека вирусом ООб через респираторные пути, при интимных контактах, через поцелуи, объятия или прикосновения к частям тела с язвами от оспы обезьян. Неизвестно, может ли оспа обезьян распространяться через сперму или вагинальные жидкости [1].

До настоящего времени не установлено какое животное поддерживает вирус в природе, хотя предполагается, что африканские грызуны играют определенную роль в передаче оспы обезьян людям [1].

Заболевание ООб характеризуется развитием последовательно сменяющихся периодов: инкубации; продрома; клинических проявлений (сыпи).

Инкубационный период. Заболевание оспой обезьян начинается с инкубационного периода. В этот период человек не заразен.

Этот период в среднем составляет 7–14 дней, но может колебаться от 5–21 дня. У заболевшего человека отсутствует симптоматика, самочувствие его хорошее [1].

Период продрома

У людей с обезьяньей оспой развивается ранняя симптоматика. В этот период больной ООб может стать уже заразным [1].



• Первые симптомы клинических проявлений включают лихорадку, недомогание, головную боль, иногда боль в горле и кашель, а также лимфаденопатию (увеличение лимфатических узлов) [1].

• Лимфаденопатия является отличительной чертой оспы обезьян от натуральной оспы:

- обычно это происходит с началом лихорадки, за 1–2 дня до появления сыпи или редко с появлением сыпи;
- лимфатические узлы могут увеличиваться на шее (поднижнечелюстные и шейные), в подмышечных впадинах (подмышечные) или в паху (паховые) и отмечается поражение с обеих сторон тела или только с одной [1].

Период сыпи

После продромального периода поражения первые высыпания формируются на слизистой полости рта, затем на коже на лица и далее распространяется на другие части тела. Патологические элементы сыпи проходят четыре стадии эволюции: макулярную, папулезную, везикулярную и пустулезную, формирования струпьев и отторжения. Больной заразен от начала появления энантем до стадии струпа [1].

Клинические проявления

Первые симптомы оспы обезьян включают лихорадку, недомогание, головную боль, иногда боль в горле и кашель. Отличительной чертой оспы обезьян от оспы является лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов). Обычно это происходит с началом лихорадки, за 1–2 дня до появления сыпи или редко с появлением сыпи. Лимфатические узлы могут увеличиваться на шее (поднижнечелюстные и шейные), в подмышечных впадинах (подмышечные) или в паху (паховые), наблюдается их симметричное поражение или только с одной стороны [1].

У людей клинические симптомы оспы обезьян схожи с проявлениями натуральной оспы, но заболевание протекает мягче. Основное различие в клиническом проявлении ООб от натуральной оспы заключается в том, что оспа обезьян вызывает лимфаденопатию, которая при натуральной оспе не наблюдается.

В течение 1–3 дней (иногда дольше) после появления лихорадки у пациента развивается кожная сыпь, которая часто начинается на слизистой полости рта и коже лица, а затем распространяется на другие части тела.

В эволюции кожной патологической сыпи при ООб прослеживается следующая динамика: пятна – папулы – пузырьки – пустулы – струпья – разрешение сыпи (фото 3, табл. 1).

Характеристика морфологии патологических элементов оспы обезьян:

• Поражения хорошо очерчены, глубоко расположены и часто образуют пупкообразную форму (напоминает точку на вершине поражения);

• поражения относительно одинакового размера и одинаковой стадии развития на одном участке тела (например, пустулы на лице или везикулы на ногах);

• диссеминированная сыпь имеет центробежный характер (больше высыпаний на конечностях, лице);

• поражения на ладонях, подошвах

• поражения часто описываются как болезненные до фазы заживления, когда они становятся зудящими (корочки) [1];

• распространенная лимфаденопатия.



Фото 3. Оспа обезьян. Морфологические элементы патологической сыпи (папулы, везикулы, пустулы, струпья)

Таблица 1

Enantema a través de la etapa de costra

Стадия	Продолжительность этапа	Характеристики
Энантем		Первые поражения развиваются на языке и во рту.
макулы	1–2 дня	После энантемы на коже появляется пятнистая сыпь, которая начинается на лице и распространяется на руки и ноги, а затем на кисти и стопы, включая ладони и подошвы. Сыпь обычно распространяется на все части тела в течение 24 часов, концентрируясь на лице, руках и ногах (центробежное распространение).
папулы	1–2 дня	К третьему дню высыпаний очаги прогрессируют от пятнистых (плоских) до папулезных (приподнятых).
Везикулы	1–2 дня	К четвертому-пятому дню поражения становятся везикулярными (возвышаются и заполнены прозрачной жидкостью).



Пустулы	5–7 дней	К шестому-седьмому дню поражения становятся пустулезными (заполненными непрозрачной жидкостью) – резко приподнятыми, обычно круглыми и твердыми на ощупь (глубоко расположенными). Поражения разовьют углубление в центре (пупок). Пустулы будут оставаться в течение примерно 5–7 дней, прежде чем начнут покрываться коркой.
Струпья	7–14 дней	К концу второй недели пустулы покрываются корками и струпьями. Струпья останутся примерно на неделю, прежде чем начнут отпадать

Болезнь обычно длится 2–4 недели. В большинстве случаев ООб заканчивается выздоровлением, однако возможен смертельный исход. Установлено, что в Африке оспа обезьян вызывает смерть у 1 из 10 человек, заразившихся этим инфекционным заболеванием [1]. Тяжесть заболевания может зависеть от исходного состояния здоровья человека, путей заражения и штамма заражающего вируса (западноафриканские или центральноафриканские штаммы вирусов). Западноафриканский тип оспы обезьян отличается более легким течением заболевания, меньшим числом смертей и ограниченной передачей от человека к человеку. Центральнаяфриканский тип вируса оспы обезьян обычно вызывает более тяжелое клиническое течение патологического процесса по сравнению с западноафриканским штаммом вируса и имеют более высокую смертность. Распространение вируса оспы центральноафриканских обезьян от человека к человеку достоверно зарегистрировано и задокументировано [1].

Разрешение сыпи

После того, как струпья отпали, могут остаться точечные рубцы и/или участки дисхромии с более светлой или более темной кожей. После того, как отпадания все струпьев, больной человек становится не заразным для окружающих [1].

Диагностика

сDC установил критерии определения случая оспы обезьян у человека во время вспышки 2003 года в Соединенных Штатах. Хотя клинические и эпидемиологические критерии по-прежнему пересматриваются и могут отличаться в зависимости от ситуации и географического положения, для подтверждения заражения человека оспой обезьян требуются лабораторные исследования [2, 5].

Учитывая сходство между заражением оспой обезьян и натуральной оспой, «Протокол острой, генерализованной везикулярной или пустулезной сыпи», разработанный CDC, с добавлением лимфаденопатии к необходимому основному критерию, может быть использован для

определения того, какие пациенты заслуживают дальнейшего тестирования [1, 6].

Заражение оспой обезьян может быть подтверждено путем выделения вирусной культуры или ДНК оспы обезьян из образца пациента методом ПЦР. Альтернативные тесты, указывающие на присутствие ортопоксвируса в образце пациента могут быть достаточно диагностическими. Такими методами являются визуализация при электронной микроскопии, иммуногистохимическое окрашивание на ортопоксвирусные антигены, исследования сыворотки на антиортопоксвирусные IgM (указывающие на недавнее воздействие) и IgG (указывающие на предшествующее воздействие или вакцинацию) [1, 6].

Лечение

В настоящее время не существует проверенного безопасного лечения вирусной инфекции оспы обезьян. Для борьбы со вспышкой оспы обезьян в Соединенных Штатах рекомендуется использовать противооспенную вакцину, противовирусные препараты и иммуноглобулин коровьей оспы (VIG). Руководством CDC было разработан протокол с указанием имеющейся информации о преимуществах и рисках вакцинации против оспы и использования лекарств для профилактики и лечения оспы обезьян и других ортопоксвирусных инфекций [1].

Вакцина против оспы обезьян и оспы

Одна вакцина – JYNNEOSTM (также известная как Imvamune или Imvanex), была лицензирована в Соединенных Штатах для профилактики оспы обезьян и оспы. Поскольку вирус оспы обезьян тесно связан с вирусом, вызывающим натуральную оспу, вакцина против оспы также может защитить людей от заражения оспой обезьян. Последние данные из Африки свидетельствуют о том, что вакцина против оспы эффективна в профилактике ООб по меньшей мере на 85 %. Эффективность JYNNEOSTM против оспы обезьян была подтверждена клиническим исследованием иммуногенности JYNNEOS и данными исследований эффективности на животных. Эксперты также считают, что вакцинация после заражения оспой обезьян может помочь предотвратить заболевание или сделать его менее тяжелым [1].

АСАМ2000, который содержит живой вирус оспы, лицензирован для иммунизации людей в возрасте от 18 лет, подверженных высокому риску заражения оспой. Он может быть использован у больных оспой обезьян в соответствии с протоколом исследования новых лекарств с расширенным доступом [1].

Вакцина против оспы в настоящее время недоступна для широкого применения. В случае новой вспышки оспы обезьян в США CDC разработает руководящие принципы, объясняющие, кто должен быть вакцинирован. Для получения дополнительной информации о вакцине против оспы можно получить Информацию CDC о вакцинации против оспы для медицинских работников [1].



Набор для прививки от оспы включает растворитель, флакон с вакциной против оспы Dryvax® и раздвоенную иглу [1].

Цидофовир и Бринцидофовир (СМХ001)

Данные об эффективности цидофовира и Бринцидофовира в лечении случаев оспы обезьян у людей отсутствуют. Однако оба препарата доказали свою активность в отношении поксвирусов в исследованиях *in vitro* и на животных [1].

Неизвестно, принесет ли пользу больному человеку с тяжелой инфекцией оспы обезьян лечение любым из противовирусных препаратов, хотя в таких случаях может быть рассмотрено их применение. Бринцидофовир может иметь более высокий профиль безопасности по сравнению с цидофовиром. Серьезной почечной токсичности или других нежелательных явлений не наблюдалось во время лечения цитомегаловирусных инфекций Бринцидофовиром по сравнению с лечением цидофовиром [1].

Тесовиримат (ST-246)

Данные об эффективности ST-246 в лечении случаев оспы обезьян у людей отсутствуют [1].

Исследования с использованием различных видов животных показали, что ST-246 эффективен при лечении ортопоксвирусных заболеваний. Клинические испытания на людях показали, что препарат безопасен и переносим лишь с незначительными побочными эффектами [1].

Хотя в настоящее время ST-246 хранится в Стратегических национальных запасах, его использование регулируется IND [1].

Иммуноглобулин против осповакцины (VIG)

Данные об эффективности ВИГ в лечении осложнений оспы обезьян отсутствуют. Использование ВИГ проводится под контролем IND и не имеет доказанной пользы

при лечении осложнений оспы. Неизвестно, принесет ли пользу человеку с тяжелой инфекцией оспы обезьян лечение препаратом VIG, однако при необходимости может быть рассмотрено его применение [1]. ВИГ может быть рассмотрен для профилактического применения у лиц с тяжелым иммунодефицитом функции Т-клеток, для которого вакцинация против оспы для профилактики оспы обезьян противопоказана [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обезьянья оспа-редкое заболевание, вызываемое вирусом рода Orthoroxvirus семейства poxviridae. Клинические проявления обезьяньей оспы у людей начинаются с лихорадки, головной боли, мышечных болей и истощения. Основное различие между симптомами оспы и оспы обезьяны заключается в наличии лимфаденопатий, которой при натуральной оспе их нет.

Согласно литературным данным, в настоящее время нет конкретных методов лечения оспы обезьяны, но в случае вспышки можно использовать существующую схему вакцинации против оспы, а также цидофовир, ST246 и иммуноглобулин против оспы (VIG).

ЛИТЕРАТУРА

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). URL: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/index.html>.
2. Cho C.T., Wenner H.A. Monkeypox Virus.
3. Ladnyj D., Ziegler P., Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. 1972.
4. Hutson C.L. et al. Comparison of Monkeypox Virus Clade Kinetics and Pathology within the Prairie Dog Animal Model Using a Serial Sacrifice Study Design // BioMed Research International. 2015. Vol. 2015. DOI: 10.1155/2015/965710.
5. Osadebe L. et al. Enhancing case definitions for surveillance of human monkeypox in the Democratic Republic of Congo // PLoS Neglected Tropical Diseases. 2017. Vol. 11. No. 9. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005857.
6. Wilson M.E., Hughes J.M., McCollum A.M. et al. Human monkeypox // Clinical Infectious Diseases. 2014. Vol. 58. No. 2. Pp. 260–267. DOI: 10.1093/cid/cit703.



Лечение тяжелой формы атопического дерматита

Р.Ю. Аун¹, Э.Р. Гуменная²

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Российская детская клиническая больница (РДКБ), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит (АД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Увеличение объема информации о патогенезе АД приводит к выявлению новых терапевтических мишеней и путей. В данной статье описывается наблюдаемый случай лечения пациента с тяжелой формой атопического дерматита с применением препарата дупилумаб.

Ключевые слова: атопический дерматит, терапия, дупилумаб.

ABSTRACT

Treatment of severe atopic dermatitis

R.Yu. Aoun¹, E.R. Gumennaya²

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

² Russian Children's Clinical Hospital (RDKB), Moscow, Russia

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial inflammatory skin disease characterized by itching, chronic relapsing course, and age-related features of localization and morphology of lesions. More information on the pathogenesis of AD leads to the identification of new therapeutic targets and pathways. This article describes an observed case of a patient with severe atopic dermatitis treated with dupilumab.

Keywords: atopic dermatitis, therapy, dupilumab.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит является комплексным воспалительным кожным заболеванием, которое характеризуется воспалением, вызываемым иммунной системой, и нарушением функции кожного барьера. Конкретная этиология АД является трудной для понимания, а также противоречивой, и связана со сложным взаимодействием между факторами окружающей среды и генетическими факторами. Прогресс в молекулярной медицине коренным образом меняет наше понимание патогенеза АД. Увеличение объема информации о патогенезе АД приводит к выявлению новых терапевтических мишеней и путей.

ПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Генетика

В многочисленных научных исследованиях была выявлена сильная генетическая склонность к АД. Коэффициент конкордантности при изучении однояйцевых близнецов и истории болезней, в которых описывалась передача и последующее развитие АД после пересад-

ки костного мозга, в значительной мере предполагали наличие генетической основы для АД еще до классификации генома человека. Революционные открытия в молекулярной медицине по всему миру позволили положительно идентифицировать 46 генов, связанных с АД. Вовлеченные в это гены кодируют регуляторные белки, участвующие в конечной дифференцировке кератиноцитов, а также врожденные и адаптивные факторы иммунной системы. К наиболее часто описываемым мутациям относятся изменения в генах филагрина (FLG), влияющих на экспрессию филагрина в белке промежуточного филамента. Мутации генов FLG выявляются у 10–50 % людей с АД по всему миру, и у жителей в одних регионах встречаются чаще, чем в других. Изменения в числе копий функционального гена FLG могут модулировать развитие и степень тяжести АД. По сравнению с пациентами, имеющими АД, с гетерозиготными мутациями FLG, у пациентов с гомозиготной мутацией, приводящей к потере функции FLG, чаще наблюдаются раннее возникновение АД, неподдающегося лечению, сопутствующие атопические заболевания (астма и/или пищевые аллергии) и кожные суперинфекции. Дополнительно подтверждают роль нарушений кожного ба-



рьера в патогенезе АД ряд дополнительных барьерных генов, кодируемых локусом комплекса эпидермальной дифференцировки (EDC) на хромосоме 1q21, включая клаудины, лорикрин (LOR), инволюкрин (IVL), SPINK5 и TMEM79/MAT7, которые также ассоциируются с АД. К мутациям в генах врожденной иммунной системы, связь которых с АД установлена, относятся NOD 1, NOD 2, TLR 2, CD 14 и DEFB 1, кодирующие интегральные факторы в кожной иммунологической реакции на неспецифические антигены. Мутации в генах приобретенного иммунитета, задействованные в патогенезе АД, например, IL-4, IL-4RA, IL-13, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), IL-31 и CCR 5 кодируют цитокины Th2 и хемокины [1].

«Изнутри наружу» или «снаружи внутрь»

Большие споры вызывает вопрос: являются ли первичной причиной АД иммунные патологии (теория «изнутри наружу») или нарушение функции эпидермального барьера (теория «снаружи внутрь»). Модель «снаружи внутрь» постулирует, что врожденные дефекты функции барьера и дифференцировка кератиноцитов делают возможным проникновение антигенов с последующей иммунной сенсibilизацией и активацией. Модель «снаружи внутрь», наоборот, предполагает, что к фенотипу АД приводят активация клеток Th2 и связанный с этим иммунологический каскад. Очевидно, что патогенез АД – это полифакториальное явление и, несмотря на недостаточно полное этиологическое понимание, он является результатом сложного взаимодействия между нарушением функции эпидермального барьера, с одной стороны, и между окружающей средой и иммунной дисрегуляцией, с другой. Тем не менее, независимо от того, что является самым первым спусковым механизмом, понятно, что фенотип этой болезни и ее хроническая природа, преимущественно связанные с иммунными патологиями, вносят дополнительный вклад в патологию эпидермиса, а они сейчас являются мишенями для конкретных видов терапии, которые в настоящее время разрабатываются для АД [2].

Нарушение функции эпителиального кожного барьера

И на пораженной, и на непораженной коже пациентов с АД наблюдается значительное подавление структурных белков и липидов поверхностных слоев эпидермиса, которые важны для функции барьера и для удержания воды. Нерастворимая ороговевшая оболочка в роговом слое охватывает белки кератина и состоит из дисульфида и структурных белков, которые сцеплены с помощью гамма-глутамил-лизина и имеют поперечные связи (включая лорикрин, инволюкрин и небольшие белки, богатые пролином), она также состоит из окружающего непрерывного нейтрального липидного слоя (включая церамиды, холестерол и свободные жирные кислоты). Дополнительные защитные механизмы барьера (плотные соединения) расположены более глубоко в зернистом слое эпидермиса. В частности, плотными

соединениями являются клаудины, которые образуют нерастворимый барьер, и их функция подавлена у пациентов с АД [3].

Во время финального процесса окончательной дифференцировки FLG помогает сохранять целостность клеток кожи и функцию барьера благодаря объединению филаментов кератина, потому что препятствуют потере воды и блокируют входение инородных веществ. Кроме этого, его продукты разложения аминокислот, пирролидонкарбоновая кислота и уроканиновая кислота способствуют гидратации кожи и обеспечивают защиту от ультрафиолета. Эти кислоты также напрямую модулируют иммунную функцию, понижая pH кожи и препятствуя активации сериновых протеаз, а также последующему росту бактерий. Недостаток продуктов разложения FLG напрямую связан с трансэпидермальной потерей воды, с образованием колоний бактерий золотистого стафилококка на коже и с проникновением аллергенов, что объясняет связь мутаций FLG с более тяжелым атопическим дерматитом и дополнительными атопическими состояниями [2–3].

Дефекты кожного барьера увеличивают трансэпидермальную потерю воды (TEWL) в коже, пораженной АД. Поэтому смена климата, связанная с изменением влажности и температуры окружающей среды, может негативно влиять на пациентов с АД. В литературе убедительно доказано, что радиационные системы нагрева, которые снижают влажность окружающего воздуха, являются существенным фактором риска для воспалительной гиперемии при АД. Кроме этого, разные клинические исследования показали, что в умеренном климате низкая температура и низкая влажность препятствуют функционированию кожного барьера и стимулируют вызывающую воспаление реактивность цитокинов и мастоцитов в коже. В группе из 177 корейских пациентов детского возраста повышение температуры наружного воздуха на 5 °C и повышение его влажности на 5 % ассоциировались с тем, что количество симптомов АД уменьшилось, соответственно, на 12,8 % и 3,3 %. Это позволяет предположить, что метеорологические переменные, включая холодную и сухую погоду, могут увеличивать частоту и риск воспалительной гиперемии у пациентов с АД [4].

Нарушения эпидермального барьера при АД также позволяют аллергенам или микробным патогенам проникать в кожу, пораженную при АД, тем самым способствуя аллергической сенсibilизации и инфекциям. У мышей с мутациями FLG наблюдалось повышенное проникновение аллергенов и раздражителей по сравнению со здоровыми контрольными группами. Это стимулирует воспаление в коже при АД с помощью разных механизмов, включая выработку особого IgE и иммуностимулирующих цитокинов, активацию базофилов и цитотоксическое воздействие токсинов бактерий [5].

Микробиом и атопический дерматит

Патологии в образовании колоний микробов на коже могут играть существенную роль в патогенезе АД. На обычной коже имеются колонии, в которых живут миллиарды различных комменсальных бактерий, благодаря выработ-



ке антимикробных пептидов обеспечивающих усиление защиты кожи от возбудителей инфекций. Главные антимикробные пептиды в коже – это дефензины и кателицидины; и те, и другие модулируют иммунитет для защиты от микробных патогенов как напрямую, так и через свое иммуностимулирующее воздействие. В литературе часто отмечается недостаток этих антимикробных пептидов (АМФ) у пациентов с АД. Кроме недостатка антимикробных пептидов в коже также было отмечено снижение разнообразия кожных микробов у комменсальных кожных бактерий во время обострения АД по сравнению с пациентами, у которых болезнь эффективно контролировалась. В дальнейшем микробное разнообразие восстанавливалось после клинического улучшения при лечении с помощью местных противовоспалительных препаратов. Все вместе эти клинические результаты позволяют предположить, что микробиом кожи может влиять на степень тяжести АД [6].

Недостаток этих комменсальных кожных бактерий, включая *S. epidermis* и другие стафилококки, негативные по отношению к коагулазе, может в дальнейшем приводить к патологическому размножению *S. aureus*. Стандартное использование местных антибиотиков при лечении АД может также уменьшать количество комменсальных бактерий, что стимулирует образование колоний *S. aureus*. У пациентов с АД образование колоний *S. aureus* и последующее воздействие экзотоксинов может усилить негативные симптомы из-за стимулирования размножения иммуномодулирующих и воспалительных цитокинов (IL-31 и IL-22) и Т-клеток. *S. aureus* также модулирует барьерную функцию посредством усиленной выработки сериновых протеаз, которые, как известно, нарушают эпидермальный барьер. В свою очередь, IL-4, IL-13 и IL-22, как было доказано, стимулируют образование колоний *S. aureus* [7].

Патологии, обусловленные иммунными факторами

В коже, пораженной АД, механические повреждения, аллергены и микробы вызывают у врожденной иммунной системы кожи реакцию, ведущую к повышенной экспрессии воспалительных цитокинов, особенно, TSLP, IL-25 и IL-33. Особенно TSLP выражен в большом количестве в поражениях при АД, он играет важнейшую роль в активации каскада Th2. TSLP, IL-25 и IL-33 вместе запускают активацию клеток Th2, IL-5 и IL-13 с помощью врожденных лимфоидных клеток 2 (ILC-2). ILC являются эффекторными клетками, не относящимися к категории Т и В, они запускают определенные цитокины, как было описано выше. Клетки ILC также выражают рецепторы, находящиеся на коже, и активируются с помощью IL-33, проникая в кожу человека после стимуляции аллергеном [4].

Антигены напрямую обрабатываются клетками Лангерганса (LC) и воспалительными дендритными эпидермальными клетками (IDEC), а затем передаются клеткам Th2. LC, миелоидные дендритные клетки (DC) и IDEC при АД также вырабатывают хемокины, например, CCL17, CCL18 и CCL22, которые затем притягивают дополнительные клетки Th2. Хотя сначала считалось, что IDEC локализуются в эпидермисе, их иммуноактивирующее воздействие было продемонстрировано в дерме. Они вы-

деляют провоспалительные хемокины, включая CCL17, CCL18 и CCL22, которые ассоциируются с усилением реакции Th2. Эти хемокины стимулируют деятельность цитокинов Th2 и Th22, включая IL-4, IL-13, IL-31 и IL-22, которые, в свою очередь, как было доказано, подавляют конечную дифференцировку и белки тесных соединений, например, FLG, LOR, PPL и клаудины.

IL-4 и IL-13 имеют важнейшее значение для активации и сохранения Т-клеток Th2 и молекул, находящихся ниже. Посредством своего воздействия на IL-4R alpha, выраженные на В-клетках, Т-клетках, макрофагах и других иммунных клетках, эти цитокины также модулируют переключение класса уровня IgE в В-клетках и последующую экспрессию эозинофилов. В сочетании с поляризацией Th2, которая стимулирует связывание *S. aureus*, IL-4 и IL-13 вызывают у пациентов с АД склонность к инфицированию *S. aureus*, поскольку подавляют выработку АМФ на поверхности кожи [8].

Кроме этого, IL-4 и IL-13 модулируют АД, подавляя экспрессию белков эпидермального барьера, которые важны для конечной дифференцировки и функции барьера. Кератиноциты, дифференцированные при наличии IL-4 и IL-13, демонстрировали намного меньшую экспрессию гена FLG, даже у лиц с ранее функциональными генами FLG. Экспрессия лорикрина и инволюкрина также уменьшалась под воздействием IL-4 и IL-13 и в пораженной, и в непораженной коже пациентов с АД, что еще более нарушало кожный барьер. Недавние терапевтические положительные результаты, достигнутые непосредственным воздействием на передачу сигналов IL-4 и IL-13 и подавлением этой передачи благодаря использованию Дупилумаба, моноклонального антитела, воздействующего на IL-4 alpha и подавляющего передачу сигналов IL-4 и IL-13, что при клинических испытаниях продемонстрировало хорошую эффективность для лечения пациентов с АД средней и тяжелой степени. Эти данные также были распространены на биопсию кожи поражений при АД от пациентов с АД средней и тяжелой степени, которых лечили Дупилумабом; и это показало, что клиническое улучшение течения болезни сочеталось с молекулярной инверсией АД в тканях кожи, что предоставило последнее доказательство патогенной роли IL-4 и IL-13 при АД. Клетки Th2 также вырабатывают цитокин IL-31, который вызывает зуд и участвует в цикле «зуд-расчесывание» вместе с несколькими другими важными медиаторами, включая гистамин, TSLP, триптазу и нейропептиды. В некоторых исследованиях большое увеличение количества IL-31 наблюдалось в острых поражениях и в прямом соотношении с тяжестью болезни [9].

«Клетки Th2» и связанный цитокин IL-22 также участвуют в подавлении функции эпидермального барьера, а недавно их связали с гиперплазией эпидермиса.

АД также характеризуется периферической эозинофилией, причем количество эозинофилов в коже различается. IL-5 – это цитокин, который в значительной мере отвечает за пополнение количества эозинофилов и обычно присутствует в пораженной коже. Интересно отметить, что моноклональный антагонист к IL-5 не продемонстрировал улучшения в клинической степени тяжести АД, хотя общая периферическая эозинофилия уменьши-



лась, как показало короткое 2-недельное исследование. Таким образом, современные исследования перенесли внимание на антагонизм IL-4/IL-13, с учетом решающей роли этих цитокинов в коже, пораженной АД.

Хотя многими признается, что острая фаза АД характеризуется сильной модуляцией иммунной реакции Th2 и Th22, клинические исследования выявили другие пути, включая Th17/IL-17 и IL-23, которые также участвуют в патологии данной болезни. Клетки Th17, важный медиатор псориаза, вырабатывают IL-17 и, в меньшей мере, IL-22, оба из которых регулируют выработку АМФ S100A7 (псориазина) в кератиноците. IL-17 также стимулирует выработку других воспалительных медиаторов, которые участвуют в притоке нейтрофилов, Т-клеток и хемокинов DC. IL-23, ключевой модулирующий цитокин в выработке и дифференцировке клеток Th17 также стимулирует дифференцировку Th22, что, возможно, объясняет его роль в АД. Рецептор IL-23 выражен на иммунных клетках, включая клетки LC, DC и Th17, он также более выражен в коже, пораженной АД, чем в нормальной коже. Действительно, уровень субъединиц цитокина IL-23 при АД похож на уровень при псориазе. Учитывая успех противодействия IL-23 при псориазе, подобный терапевтический подход может быть полезен при АД. Это необходимо будет подтвердить в будущих клинических испытаниях [10].

Самые последние клинические исследования на мышах показали, что Th17 может стимулировать выработку и развитие IL-4. По сравнению со смещением Th17 при псориазе, кожа, пораженная АД, демонстрирует сниженную выработку IL-17/IL-23, что, возможно, потенциально объясняет более частые случаи инфицирования пациентов с АД с учетом того, что, как известно, IL-17 регулирует АМФ. Как сообщают, IL-4 и IL-13 уменьшают выработку цитокинов IL-17, что объясняет меньшую реакцию Th17 у пациентов с АД. Несмотря на революционные достижения в лечении псориаза с помощью воздействия на пути Th17, роль клеток Th17 в АД понятна не полностью.

В то время как патогенез острого АД поляризуется по направлению к иммунным реакциям Th2 и Th22, в хронических поражениях при АД дополнительно наблюдается существенный компонент Th1. Воспалительный каскад Th1 характеризуется притоком многочисленных цитокинов, включая интерферон (IFN) гамма и IL-12. Определяющий цитокин пути Th1, IFN гамма вызывает усиленную воспалительную реакцию кожи и апоптоз кератиноцитов. IL-12 усиливает этот воспалительный процесс, воздействуя на размножение дополнительных IFN гамма, Т-клеток и клеток НК (естественных киллеров) [11].

»»» СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Местная противовоспалительная терапия

Противовоспалительная терапия с использованием топических ингибиторов кальциневрина (ТСИ), включая такролимус и пимекролимус, а также топических кор-

тикостероидов (ТКС), как сообщается, является наиболее эффективным подходом в лечении острых вспышек. Чрезмерная воспалительная реакция в коже минимизируется противовоспалительными средствами во время вспышек. Как ТКС, так и ТСИ подавляют Т-лимфоциты и ингибируют высвобождение противовоспалительных цитокинов из иммунных клеток. Поэтому эти средства полезны для борьбы с воспалением, зудом и кожными высыпаниями [12].

Топические кортикостероиды

ТКС широко используются; они являются препаратами первой линии при острых вспышках АД. Они показаны при экзематозных поражениях, не реагирующих на ежедневный уход за кожей и правильное использование смягчающих средств, кремов и мазей. ТКС проявляют свое действие путем ингибирования Т-лимфоцитов, тем самым уменьшая воспаление на коже; также известно, что они уменьшают зуд. Кроме того, топические кортикостероиды используются не только для лечения острых приступов, но и для профилактики рецидивов [13].

ТКС делятся на 7 категорий в зависимости от их силы действия. Кортикостероиды с более высокой потенциальной силой следует применять при острых вспышках, в то время как кортикостероиды с низкой потенциальной силой настоятельно рекомендуются для хронического длительного применения. Оптимальный предлагаемый период применения – два раза в день в течение 2 недель, и только на пораженные поверхности кожи для защиты от местных неблагоприятных эффектов кортикостероидов. Сообщалось о многих местных побочных эффектах, включая гипертрихоз, стрии, телеангиэктазии и атрофию кожи при длительном применении, а также глаукому и катаракту после применения на периорбитальной области. Поэтому ТСИ рекомендуются для тонких кожных поверхностей, таких как веки и периорбитальная область. Исследования показали, что атрофия кожи у детей встречается крайне редко. Системные побочные эффекты, включая подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА), были зарегистрированы после применения высокомогущих топических кортикостероидов у детей. Использование топических кортикостероидов низкой и средней интенсивности в течение 3–4 недель редко влияет на ось НРА. Кроме того, во многих исследованиях изучалась возможность задержки роста у детей, однако результаты в основном показали лишь незначительную задержку роста [14].

Топические ингибиторы кальциневрина

Такролимус и пимекролимус были одобрены для лечения АД в 2000 и 2001 годах, соответственно; они безопасны для применения у взрослых и детей старше 2 лет. ТСИ – это продукт рода стрептомицеты, который ингибирует кальциневрин-зависимую активацию Т-клеток и провоспалительные цитокины. Они оказывают свое действие путем ингибирования тучных клеток, дендритных клеток и Т-лимфоцитов. В исследованиях было показано, что ТСИ более эффективны, чем легкие ТКС,



и так же эффективны, как умеренные ТКС. Поэтому ТКИ предлагаются при тяжелых поражениях АД, не реагирующих на ТКС, а также в чувствительных областях, таких как веки и лицо, и в тех случаях, когда есть опасения по поводу побочных эффектов, связанных со стероидами. Однако часто сообщалось об эритеме, жжении и зуде при использовании ТКИ. Кроме того, в ходе испытаний на животных было зарегистрировано множество канцерогенных эффектов. Системная абсорбция ТСІ была показана у пациентов с АД через нарушенный кожный барьер и другие участки кожи; поэтому побочные эффекты могут наблюдаться чаще в педиатрических возрастных группах. Пимекролимус 1 % и такролимус 0,03 % одобрены для детей в возрасте от 2 до 15 лет; 0,1 % мазь такролимуса не разрешена для педиатрических пациентов. И пимекролимус, и такролимус противопоказаны при острых вирусных инфекциях кожи, подозрении на злокачественную опухоль кожи или иммунодефиците. Хотя точная связь между злокачественными опухолями и ингибиторами кальциневрина не может быть доказана, сообщалось об опухолях кожи и лимфоме. Поэтому следует избегать длительного применения этих препаратов во всех возрастных группах. В клинических исследованиях такролимус и пимекролимус показали свою эффективность при умеренном, тяжелом, легком и умеренном АД, соответственно. ТСІ следует применять дважды в день в течение 2–3 недель, затем сократить до одного раза в день в течение 2 недель. В начале лечения жжение и зуд являются значительной проблемой для пациентов. Сопутствующая стероидная терапия может решить эту проблему. Несмотря на безопасность применения и высокую эффективность, существует риск рецидива после прекращения терапии ТКИ; в случае рецидива или обострения заболевания ТКИ можно снова начать принимать дважды в день [15].

Увлажняющие средства и купание

Лечение АД направлено на подавление воспаления, устранение выявленных триггеров, уменьшение зуда и борьбу с развитием ксероза, являющегося основным признаком АД. Для этих целей традиционная терапия является подходом первой линии лечения. Однако новые терапевтические стратегии и средства постоянно разрабатываются с учетом достижений в понимании патофизиологии АД. В основном, топические увлажняющие средства являются основой лечения АД, поскольку они предотвращают обезвоживание, смягчают кожу и увеличивают задержку воды. Прежде всего, они минимизируют потребность в фармакологических препаратах для лечения АД. Увлажняющие средства являются первой линией терапии при легкой форме АД и представляют собой важный и основной шаг при умеренной и тяжелой формах АД. Увлажнение кожи различными видами эмульгов, окклюзионных средств и увлажнителей уменьшает воспаление, зуд и ксероз, а также снижает потребность в топических стероидах и антибиотиках. Существует множество типов препаратов в виде мазей, лосьонов, кремов, эмульгов, масел и гелей. Несмотря на некоторые

различия в составе, наиболее важным аспектом этих увлажняющих средств является то, чтобы они были без отдушек и ароматизаторов и не содержали агрессивных химических веществ. В дополнение к увлажняющим средствам, ежедневное купание в теплой воде является чрезвычайно важным шагом для увлажнения кожи, а также удаления аллергенов, раздражителей, корочек и бактерий [русс]. Применение увлажняющих средств сразу после купания является основополагающим подходом к лечению пациентов с АД. В противном случае, принятие ванны без увлажняющих [16].

Системное лечение

Системная терапия АД рассматривается, когда поражения кожи не улучшаются после применения топических средств.

Системные кортикостероиды (СКС)

Терапия СКС имеет много побочных эффектов, поэтому ее применяют только в течение недели, особенно у взрослых. Она малоэффективна в отношении улучшения поражений, а ее побочные эффекты обычно перевешивают ее преимущества. Синдром Кушинга, гипергликемия, остеопороз и пептическая язва являются основными побочными эффектами системной стероидной терапии. Из-за этих побочных эффектов они не рекомендуются для рутинного лечения и рекомендуются к применению только на короткое время до облегчения симптомов в тяжелых случаях [17].

Циклоспорин

Циклоспорин проявляет свое действие путем ингибирования рецепторов кальциневрина, которые вызывают пролиферацию цитокина IL-2. Этот цитокин является жизненно важным для Т-лимфоцитов, Т-регуляторных лимфоцитов, естественных клеток-киллеров и моноцитов. Блокирование выработки IL-2 препятствует активности и пролиферации Т-лимфоцитов [151]. Было показано, что пациентам с тяжелыми, резистентными к местной терапии поражениями помогает пероральное лечение циклоспорином. Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг/кг/день в 2 разделенных дозах, не превышая максимальную дозу 5,0 мг/кг/день. Необходимо регулярно контролировать уровень циклоспорина в сыворотке крови и принимать меры в соответствии с клиническими симптомами и уровнем препарата в сыворотке крови. При наличии клинического улучшения продолжительность терапии может быть увеличена до 12 месяцев. В случае клинического улучшения терапию циклоспорином уменьшают и прекращают через 2–3 месяца. Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты – головная боль, гипертония, нарушение функции почек, гипертрихоз, гепатотоксичность и гиперплазия десен у взрослых. Однако у детей они встречаются крайне редко. Циклоспорин хорошо переносится детьми и особенно эффективен в этой возрастной группе [18].



Азатиоприн

Азатиоприн действует как иммунодепрессант на пролиферирующие клетки. Это аналог пурина, ингибирующий синтез ДНК/РНК и предотвращающий пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Азатиоприн применялся с существенной пользой для лечения АД у взрослых и детей. Азатиоприн обычно используется в течение короткого периода у пациентов, рефрактерных к циклоспоруину. Его эффект проявляется через 2–4 недели после начала терапии, и поэтому он считается второстепенным препаратом для лечения АД. Наиболее существенными побочными эффектами азатиоприна являются гепатотоксичность, повышение риска развития злокачественных опухолей и миелосупрессия. Рекомендуемая доза составляет 2–4 мг/кг/день, при этом необходимо регулярно контролировать показатели цельной крови на предмет цитопении [19].

Метотрексат

Метотрексат – это антагонист фолиевой кислоты, который подавляет деление клеток и синтез ДНК/РНК, а также подавляет иммунную систему, что сходно с действием азатиоприна. Эффективность препарата была показана у детей, и он хорошо переносится в педиатрической возрастной группе. Предполагается, что он эффективен в улучшении кожных поражений с небольшим количеством побочных эффектов и считается безопасным вариантом для детей. Однако он может вызвать подавление костного мозга, повышение уровня трансаминаз и привести к цитопении. Кроме того, хотя и крайне редко, было показано, что легочный фиброз является осложнением препарата. Начало действия может быть пролонгировано до 3 месяцев, как это иногда бывает с азатиоприном. Существует мало данных о применении метотрексата у детей. По имеющимся данным, низкая доза (5–15 мг/неделю перорально) эффективна для облегчения поражений [20].

Микофенолат мофетил (ММФ)

ММФ – это иммуносупрессивный препарат, получаемый из микофеноловой кислоты. Он регулирует синтез пуринов и подавляет Т- и В-лимфоциты. Впервые ММФ был использован у взрослых пациентов в 1999 году, а в 2007 году его начали применять у детей старше 2 лет с рефрактерной АД. Педиатрические результаты были многообещающими, и не было зарегистрировано значительных нежелательных эффектов. Наиболее частыми побочными эффектами у детей были тошнота, рвота и диарея. Помимо этих побочных эффектов, во время лечения могут наблюдаться гепатотоксичность, миелосупрессия и восприимчивость к инфекциям. Рекомендуемая суточная доза составляет 600 мг/м²/день в 2 разделенных дозах у детей [21].

Антигистаминные препараты

Зуд является самым нестерпимым симптомом АД и оказывает разрушительное воздействие на социаль-

ную жизнь и сон. Антигистаминные препараты первого поколения могут быть полезны благодаря своим седативным свойствам, но антигистаминные препараты второго поколения обладают меньшим седативным эффектом. Поэтому в тяжелых случаях зуда и для преодоления нарушений сна можно использовать только препараты первого поколения.

»»» БИОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ И НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Омализумаб

Омализумаб – это рекомбинантный гуманизированный мАб (rhмAb), который ингибирует связывание свободного, несвязанного IgE с высокоаффинным рецептором IgE (FcεRI) на тучных клетках и базофилах. Впервые его применение при тяжелой астме было оценено в исследовании Global Initiative for Asthma Guidelines в 2003 году. Кроме того, в 2009 году омализумаб был впервые использован для лечения тяжелой астмы у детей в возрасте от 6 до 12 лет. Позже Барриос и др. сообщили об эффективности омализумаба в своей педиатрической группе пациентов с АД в 2013 году. Дозы не были стандартизированы и варьировались от 150 мг/доза до 375 мг/доза каждые 2–4 недели в различных исследованиях. Препарат хорошо переносился детьми без каких-либо особых побочных эффектов, однако клинических исследований по применению омализумаба при АД очень мало, и в них сообщается о спорной эффективности [22].

Ритуксимаб

Ритуксимаб – это анти-CD 20 моноклональное антитело. В 2008 году было показано, что он оказывает положительное воздействие на тяжелые поражения при АД. Однако затем последовал отчет о клиническом опыте двух пациентов с тяжелой АД, у которых терапия ритуксимабом дала лишь минимальный преходящий клинический эффект. Не существует стандартизированной рекомендуемой дозы для применения препарата у пациентов с АД, и для оценки его эффективности при АД необходимы дальнейшие исследования с большим числом пациентов [23].

Дупилумаб

Дупилумаб – это человеческое моноклональное антитело против субъединицы рецептора IL-4/13 [русс]. В клиническом исследовании 2014 года значительные улучшения у пациентов наблюдались в конце 3-месячного периода лечения. FDA одобрило дупилумаб для применения у взрослых с умеренной и тяжелой АД в марте 2017 года. Клинические испытания на детях продолжаются; предварительные результаты показывают, что дупилумаб может быть эффективен в лечении АД. Доза препарата составляла 2 мг/кг у пациентов в возрасте 6–11 лет и 4 мг/кг у пациентов в возрасте 12–17 лет,



или 200–300 мг с интервалом 2–4 недели в клинических исследованиях [24].

Меполизумаб

IL-5 является критическим для роста и дифференцировки эозинофилов. Эозинофилы вносят существенный вклад в патофизиологию АД патофизиологии и, как было показано, повышены в сыворотке крови пациентов с АД. Поэтому было высказано предположение, что меполизумаб, человеческий IL-5 mAb, может оказать важное влияние на лечение АД. Однако первые исследования, проведенные в 2005 году, не дали положительных результатов, и клинического улучшения не наблюдалось [25].

»»» БИОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ В ИСПЫТАНИЯХ

Биологические агенты – это новые терапевтические препараты, направленные на молекулы, ответственные за патогенез заболевания. Омализумаб, ритуксимаб, интерферон гамма и меполизумаб уже опробованы, а новые агенты, воздействующие на различные стадии патогенеза, находятся в стадии исследования. Основными агентами среди этих новых потенциальных методов лечения являются немолизумаб, устекинумаб, тралокинумаб, лебрикизумаб, анти тимический рецептор стромального лимфопоэтина (TSLPR) и ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ).

Немолизумаб

Немолимумаб (СИМ331), гуманизированный анти-IL-31 рецептор А mAb, связывается с IL-31 рецептором А, тем самым ингибируя IL-31 сигнализацию. Считается, что этот перспективный препарат особенно эффективен при зуде и, следовательно, может облегчить такие проблемы, как нарушение сна и психологические проблемы как у пациентов, так и у родителей. В клинических исследованиях сообщалось, что зуд уменьшился в 2 раза по сравнению с плацебо [26].

Устекинумаб

Устекинумаб – это гуманизированный mAb, который связывается с субъединицей p40 цитокинов IL-12/IL-23. Эти молекулы играют ключевую роль в развитии клеток Th1 и Th17. Испытания показали, что устекинумаб снижает инфильтрацию Т-лимфоцитов, дендритных клеток и тучных клеток в коже. Однако о значимой клинической эффективности не сообщалось [27].

Тралокинумаб

Тралокинумаб – это рекомбинантный IgG4 нейтрализующий mAb, который связывается с IL-13 и нарушает взаимодействие между IL-13 и его рецептором. В ходе испытаний препарат не показал особых отличий от плацебо. Однако различные исследования все еще продолжаются [28].

Лебрикизумаб

Лебрикизумаб – еще один mAb, связывающий IL-13, но его эффективность и профиль безопасности, как считается, отличаются от других препаратов, связывающих IL-13. Первые результаты по эффективности препарата показали превосходные результаты по сравнению с плацебо при повторных дозах, и не было зарегистрировано никаких значительных побочных эффектов [29].

Рецептор анти тимического стромального лимфопоэтина (TSLPR)

TSLP – это IL-7-подобный цитокин, который в основном экспрессируется в эпителиальных клетках, кератиноцитах и глазных клетках и играет роль в аллергических воспалительных заболеваниях. Секреция цитокина может стимулироваться аллергенами, вирусами, травмами и дымом. Миелоидные дендритные клетки (МДК) активируются TSLP и начинают каскад событий, которые приводят к дифференцировке наивных Т-клеток в Th2-лимфоциты. Блокирование TSLPR было впервые исследовано при лечении астмы; начались и другие испытания, включающие пациентов с АД. Была продемонстрирована роль TSLP в усилении зуда через сенсорные нейроны. Исследования АД выявили значительное улучшение показателей тяжести состояния пациентов [30].

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ)

В 1980-х годах была определена повышенная активность ФДЭ в клетках крови, а также в клетках пуповинной крови пациентов с АД. С тех пор было продемонстрировано действие ингибиторов ФДЭ у пациентов с АД. Местными формами ингибиторов ФДЭ являются кризаборол, ОРА-15406, RVT-501 и рофлумиласт, а системными (пероральными) формами препарата – апремиласт и рофлумиласт. В декабре 2016 года FDA одобрило кризаборол для лечения атопического дерматита легкой и средней степени тяжести у пациентов в возрасте ≥2 лет [31].

»»» ПРИВОДИМ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок находился на обследовании и лечении в дерматовенерологическом отделении РДКБ г. Москвы с 17.09.2022 по 30.09.2022 с диагнозом атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение.

L20.8 Бронхиальная астма.

L45.0 Аллергический ринит круглогодичный.

J30.3 Аллергические ринит.

Anamnesis morbi: высыпания отмечались с рождения, выставлен диагноз атопический дерматит, протекал тяжело. Ребенок получал системную кортикостероидную терапию, проводился гемодиализ. Наблюдается в отделении дерматологии в РДКБ с 2-х лет, получал сандимун неорал с положительным эффектом. В сентябре 2021 г. начат курс лечения ГИБП дупиксентом в дозе 300мг. п/к. Поступил в отделение повторно для этапного лечения и динамического наблюдения.

Пациент за все время применения препарата дупиумаб не отмечал обострения зуда, его не беспокоили



астматические приступы, качество жизни значительно улучшилось. На рисунке № 1 можно увидеть состояние кожи до лечения дупилумабом, а на рисунке № 2 – состояние кожи после 14 недель лечения.

При обследовании выявлено:

1. Общий клинический анализ от 20.09.2022 – эозинофилия 35.7 % (диапазон 1–5 %), остальные показатели в норме.

2. Общий клинический анализ мочи от 20.09.2022 без отклонений.

3. Биохимия от 20.09.2022: общий белок, мочевины, креатинин, триглицериды, билирубин общий\прямой, АСТ, АЛТ, фосфатаза щелочная, глюкоза, гамма-ГТ без отклонений.

4. IgE общий от 20.09.2022: 1391 МЕ/мл (диапазон 0–100 МЕ/мл).

5. Антитела к глиадину IgA, IgG от 20.09.2022 отриц.

6. Диагностика аллергии от 20.09.2022: выявлена сенсибилизация к кошке 4.29 МЕ/мл, собаке 7.44 МЕ/мл, плесневым грибам *cladosporium herbarum* 1.09 МЕ/мл, плесневым грибам *Altemaria* 1.88 МЕ/мл.

7. ПЦР – кровь от 23.09.2022 вирус герпеса 1,2 ОБНАРУЖЕНО.

8. ПЦР – слюна от 23.09.2022 вирус герпеса 1,2 ОБНАРУЖЕНО, вирус герпеса 6, 100 копий /мл.

9. ПЦР – вирусология, материал моча от 23.09.2022 вирус герпеса 1,2 ОБНАРУЖЕНО.

10. Копрологическое исследование от 26.09.2022 – патологий не выявлено.

11. ФВД с бронхолитиком от 21.09.2022:

Заключение: легкое снижение жизненной емкости легких. Скоростные показатели внешнего дыхания в пределах нормы. Проба с 2 дозами сальбутамола – отрицательно.

12. УЗИ-ОБП и почек от 20.09.2022:

Заключение: признаки билиарной дисфункции.

13. ЭКГ от 20.09.2022:

Заключение: Синусовая брадикардия с \в замещающим сокращением ЧСС 46–55 в 1 мин. Вертикальное положение ЭОС. В ортостазе восстановился регулярный ритм ЧСС 93 в 1 мин, с быстрым урежением до 82 в 1 мин.

14. Консультации специалистов:

Пульмонолог от 23.09.2022

Заключение: Бронхиальная астма, среднетяжелое течение; контролируемая Аллергический ринит. Атопический дерматит.

Рекомендации:

1. Продолжить лечение дупиксентом (дупилумаб).
2. Монтелукаст (сингуляр, глемонт, монтелар) 10 мг 1 т. 1 раз вечером 3 мес.

3. Не заводить дома животных.

4. При приступе затруднения дыхания сальбутамол ДАИ (вентолин ДАИ, саламол ЭКО легкое дыхание) по 1–2 дозе (макс. До 6–8 раз в сутки).

5. При обострении-беродуал 15–20 кап +1.5–2мл физ р-ра или сальбутамол 1 целаянебула (=2.5мл) 2–4 раза в день, через 15 мин будесонид (пульмикорт, др) 500мкг 2–3 раза в день 5–7 дней (по состоянию).

6. Наблюдение аллерголога, пульмолога, дерматолога в динамике.

Аллерголог-иммунолог от 30.09.2022

Заключение: Атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение. Бронхиальная астма, среднетяжелое течение, контролируемая. Круглогодичный аллергический ринит на фоне сенсибилизации к эпидермальным, грибковым аллергенам. С учетом обнаружения активного герпес вирусной инфекции (ДНК ВПГ 1,2 в крови, в слюне впг 6–100 коп\мл) и необходимости продолжить прием препарата дупилумаб по основному заболеванию рекомендовано – курс валцикловира 1000 мг\сут на 7 дней, последующим контролем пцр впг 1,2,6 количественно, консультации инфекциониста по результатам. Учитывая признаки билиарной дисфункции –наблюдение гастроэнтеролога по м\ж.

Рекомендации: гипоаллергенный быт, избегать влажных помещений, прогулок по сырой, прелой листве. Ограничить контакт с животными. Рекомендации пульмонолога. Валцикловира (валтрекс) по 500 мг 2 раза в день на 7 дней, последующим контролем пцр кровь, слюна, моча ВПГ 1, 2, 6-количественно после курсавалтрекса –общ ан крои-контроль в динамике 1 раз в мес –назначения дерматолога в полном объеме-консультации гастроэнтеролога по м\ж –консультации инфекциониста при сохранении активности ДНК ВПГ в крови курса Валцикловира.

ЛОП от 29.09.2022

Заключение: аллергический ринит круглогодичный персистирующий у ребенка с атопич дерматитом и б\астма. Искривление носовой перегородки вправо. Шум в ушах.

Рекомендации

1. Конс. сурдолога в РДКБ (тимпанометрия ТПА обследование на предмет шума).

2. Промывать носовые ходы солевым р-рами использование гормональных спрей флутиказона пропионат 2 д 2 р\д – 1 мес.

3. При усилении затруднения носового дыхания СКТ п\п носа для решения о ринопластике.

Проведено лечение:

1. Стол г\а

2. Цетиризин по 1 т 1 раз в день-утро супрастин 1.0 в\м 1 раз в день –вечер.

3. в связи с тяжестью основного заболевания, терпимостью к проводимой традиционной терапии продолжен курс лечения ГИБП дупиксент в дозе 300 мг однократно 21.09.2022 в составе комплексного лечения.

4. Наружная терапия крем бепантен, серная мазь, крем авантан.

5. Ванны с отжимом иловой грязи, ЛФК, иглорефлексотерапия.

»»» Вывод

Патогенез АД является сложным и полифакториальным; он представляет собой результат сложного взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды, что приводит к взаимодействию эпителиального барьера и иммунной системы. Наше по-



нимание АД в настоящее время изменяется благодаря молекулярной медицине и достижениям в терапии. Этот прогресс продолжается, и мы надеемся, что в будущем понимание АД и методы его лечения выйдут на более высокий уровень.



Фото 1. Пациента до лечения

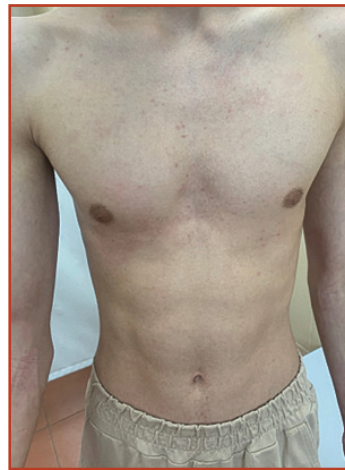


Фото 2. Пациента на фоне лечения дупилимабом (14 недель)

ЛИТЕРАТУРА

- Chien Y.H., Hwu W.L., Chiang B.L. The genetics of atopic dermatitis // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007. Vol. 33. No. 3. Pp. 178-190. URL: <https://doi.org/10.1007/s12016-007-0041-8>.
- Elias P.M., Hatano Y., Williams M.L. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 121. No. 6. Pp. 1337-1343. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.022>.
- Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 139. No. 6. Pp. 1723-1734. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.004>.
- Kim Y.M., Kim J., Han Y. et al. Short-term effects of weather and air pollution on atopic dermatitis symptoms in children: A panel study in Korea // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. No. 4. P. e0175229. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175229>.
- Niebuhr M., Mamerow D., Heratizadeh A. et al. Staphylococcal alpha-toxin induces a higher T cell proliferation and interleukin-31 in atopic dermatitis // *Int Arch Allergy Immunol.* 2011. Vol. 156. No. 4. Pp. 412-415. URL: <https://doi.org/10.1159/000323905>.
- Kong H.H., Oh J., Deming C. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis // *Genome Res.* 2012. Vol. 22. No. 5. Pp. 850-859. URL: <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>.
- Schlievert P.M., Strandberg K.L., Lin Y.C. et al. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125. No. 1. Pp. 39-49. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.039>.
- Kisich K.O., Carspecken C.W., Fiéve S. et al. Defective killing of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis is associated with reduced mobilization of human beta-defensin-3 // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 122. No. 1. Pp. 62-68. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.022>.
- Brunner P.M., Guttman-Yassky E., Leung D.Y. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 139. No. 4S. P. S65-S76. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.011>.
- Nogralas K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E. et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways // *Br J Dermatol.* 2008. Vol. 159. No. 5. Pp. 1092-1102. URL: <https://doi.org/10.1111/j.13652133.2008.08769.x>.
- Zedan K., Rasheed Z., Farouk Y. et al. Immunoglobulin e, interleukin-18 and interleukin-12 in patients with atopic dermatitis: correlation with disease activity // *J Clin Diagn Res.* 2015. Vol. 9. Pp. WC01-5. URL: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12261.5742>.
- Атопический дерматит: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, А.А. Кубановой, Л.С. Намазовой-Барановой. Москва: Педиатр, 2017. 68 с.
- Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies // *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014. Vol. 71. Pp. 116-132.
- Del Rosso J., Friedlander S.F. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy // *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2005. Vol. 53. Pp. 50-58.
- Thaci D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M. et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study // *British Journal of Dermatology.* 2008. Vol. 159. Pp. 1348-1356.
- Boguniewicz M., Fonacier L., Guttman-Yassky E. et al. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018. Vol. 120. Pp. 10-22.
- Eichenfield L.F., Hanifin J.M., Luger T.A. et al. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis // *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2003. Vol. 49. Pp. 1088-1095.
- Schmitt J., Schmitt N., Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2007. Vol. 21. Pp. 606-619.
- Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents // *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014. Vol. 71. Pp. 327-349.
- Deo M., Yung A., Hill S. et al. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents // *International Journal of Dermatology.* 2014. Vol. 53. Pp. 1037-1041.
- Downing H.J., Pirmohamed M., Beresford M.W. et al. Paediatric use of mycophenolate mofetil // *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2013. Vol. 75. Pp. 45-59.
- Wang H.-H., Li Y.-C., Huang Y.-C. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016. Vol. 138. Pp. 1719-1722.
- Sediva A., Kayserová J., Vernerová E. et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008. Vol. 121. Pp. 122-128.
- Cork M., Thaçi D., DiCioccio T. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of dupilumab in a pediatric population with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label phase 2a trial // 75th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Orlando, FL, 2017. Pp. 1-15.
- Oldhoff J., Darsow U., Werfel T. et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis // *Allergy.* 2005. Vol. 60. Pp. 693-696.
- Ruzicka T., Hanifin J.M., Furue M. et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis // *New England Journal of Medicine.* 2017. Vol. 376. Pp. 826-835.
- Saeki H., Kabashima K., Tokura Y. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study // *British Journal of Dermatology.* 2017. Vol. 177. Pp. 419-427.
- Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines // *Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice.* 2017. Vol. 5. Pp. 1477-1487.
- Patel N., Strowd L.C. The future of atopic dermatitis treatment // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2017. Vol. 1027. Pp. 185-210.
- Snast I., Reiter O., Hodak E. et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis // *American Journal of Clinical Dermatology.* 2018. Vol. 19. Pp. 145-165.
- Ahluwalia J., Udokoff J., Waldman A. et al. Phosphodiesterase 4 inhibitor therapies for atopic dermatitis: progress and outlook // *Drugs.* 2017. Vol. 77. Pp. 1389-1397.



Перспективы применения ингибиторов фермента фосфодиэстеразы в лечении атопического дерматита

Дж. дель С. Очоа Лусуриага, Р.Ю. Аун, Р.П. Очоа Лусуриага

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – анализ литературы по лечению атопического дерматита препаратами, содержащими ингибитор фермента фосфодиэстеразы-4 (кризаборол).

Материалы и методы: обзор научной литературы из базы данных PubMed, журнала Американской академии дерматологии «Руководство по ведению атопического дерматита», научных статей и др.

Результаты. Кризаборол – это нестероидный препарат, ингибитор фермента фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4), играющего очень важную роль в патогенезе атопического дерматита, поскольку повышает содержание аденозинмонофосфата (ЦАМФ), что приводит к повышенному выделению ряда цитокинов.

По состоянию на январь 2020 года препарат одобрен к применению в Соединенных Штатах, Австралии, Канаде и Израиле для пациентов в возрасте ≥ 2 лет для местного лечения атопического дерматита легкой или средней степени тяжести.

В настоящее время проводится исследование фазы IV. На этапе набора планируется оценить безопасность и эффективность у пациентов в возрасте менее 2 лет для лечения атопического дерматита легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: атопический дерматит, кортикостероиды, кризаборол, ингибитор фосфодиэстеразы-4, местное лечение.

ABSTRACT

Prospects for the use of phosphodiesterase 4 enzyme inhibitors in the treatment of atopic dermatitis

J. del C. Ochoa Luzuriaga, R.Yu. Aoun, R.P. Ochoa Luzuriaga

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

Objective: review of the literature on the treatment of atopic dermatitis with crisaborole to provide dermatologists with updated information.

Materials and methods: review of scientific literature from the PubMed, Journal of the American Academy of Dermatology Guidelines for the Care of Atopic Dermatitis, clinicaltrials.gov data, scientific articles.

Discussion. Crisaborole is a nonsteroidal drug, an inhibitor of the enzyme phosphodiesterase-4 (PDE 4). This enzyme plays a very important role in the pathogenesis of atopic dermatitis, as it reduces the content of adenosine monophosphate (CAMP), which leads to increased release of a number of cytokines. Consequently, the result is an increase in the level of adenosine monophosphate (CAMP) and a decrease in factor production (TNF), correction 12 (IL-12), correction 23 (IL-23) and others.

As of January 2020, it is approved in the United States, Australia, Canada and Israel for patients aged ≥ 2 years, as several studies report that the results of phase 3 clinical trials are effective with a high safety profile and indicated for topical treatment. atopic dermatitis of mild or moderate severity in patients aged 2 years and older

A phase IV study based on the literature is currently being conducted. At the recruitment stage, it is planned to evaluate the safety and effectiveness of several options in patients aged at least 2 years for the treatment of mild and moderate atopic dermatitis, including 2 % crisaborole ointment and 0.1 % pimecrolimus cream with hydrocortisone butyrate. In addition, another phase IV study is being conducted at the recruitment stage, in which the safety, pharmacokinetics and efficacy of 2 % of the crisaborole ointment will be evaluated when prescribed to patients aged 3 months to less than 24 months with mild to moderate atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, corticosteroids, crisaborole, phosphodiesterase-4 inhibitor, topical treatment.



ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, поражающим примерно 15–25 % детей и 3–10 % взрослых во всем мире [1, 4]. Заболевание обычно начинается в раннем детском возрасте. АтД характеризуется экзематозными поражениями кожи, ксерозом, чешуйчатыми эритематозными бляшками и интенсивным зудом во время обострений [1, 2].

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе АтД сложен и включает в себя несколько комбинаторных факторов, включая генетические риски, связанные с дисрегуляцией иммунной системы, в основном, с воспалением 2 типа и воздействиями окружающей среды, включая аллергены, стресс и микробный дисбактериоз с колонизацией золотистого стафилококка [1, 3]. (рис. 1). АтД часто ассоциируется с высокой концентрацией иммуноглобулина Е в сыворотке крови и гиперчувствительностью I типа, с повышенным риском пищевой аллергии, аллергического ринита или астмы, наряду с другими сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и рак [1]. Особенность АтД Classic заключается в сильном иммунном ответе 2 типа, который вызывает дисфункцию кожного барьера, например, путем ингибирования дифференцировки эпидермиса и повышенной проницаемости кожи [1, 5]. Инфильтрация воспалительных клеток, находящихся в коже при АтД характеризуется наличием врожденных лимфоидных клеток типа 2 (ILC 2) и отдельных субпопуляций Т-клеток, которые продуцируют воспалительные цитокины, преимущественно типа 2 (Th) [1, 6, 7]. Кератиноциты, преобладающий тип клеток в эпидермисе, также являются ключевыми игроками в провоспалительной среде при АтД [1, 8]. Эти клетки являются важным источником цитокинов, включая интерлейкины (IL)-25, IL-33 и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), хемокины и антимикробные пептиды, которые стимулируют инфильтрацию Т-клеток, а также врожденных иммунных клеток (таких как ILC и тучные клетки) в поврежденной коже [1, 8].

Самые внешние слои эпидермиса, роговой слой и плотные соединения в зернистом слое, образуют белково-липидный барьер, который предотвращает потерю воды через эпидермис, проникновение микробных патогенов и воспаление от аллергенов, токсинов и раздражителей [4]. При АтД эпидермальный барьер разрушается из-за снижения экспрессии белков дифференцировки (в частности, филагрина) и плотных соединений, а также дефицита липидов, особенно длинноцепочечных жирных кислот и керамидов. Микробный барьер также ослабляется из-за неадекватной реакции антимикробного пептида (amp) на патогены окружающей среды, включая *Staphylococcus aureus* [4].

Разрушение кератиноцитов, в том числе в результате расчесывания и воздействия окружающей среды, приводит к высвобождению кератиноцитами хемокинов,

таких как CCL17/тимус, и хемокинов, регулируемых активацией, и хемокинов, происходящих из CCL22/макрофагов, и сигнализаторов тревоги, таких как тимальный стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкин (IL)-1β, IL-25 и IL-33 [4]. Эти медиаторы активируют врожденные лимфоидные клетки 2 типа, которые находятся в коже, а клетки TH2 продуцируют ключевые воспалительные цитокины IL-13 и IL-4.

TSLP также индуцирует экспрессию дендритными клетками лиганда OX40, который связывается с OX40 в Т-клетках для дальнейшей стимуляции специфических для клетки IL-4, IL-5, IL-13 и цитокина IL-31. Подсемейство IL-36 и его рецептор IL-36R экспрессируются в коже (и бронхиальном эпителии) и повышаются при АтД, хотя и не в такой степени, как повышенная экспрессия при бляшечном и пустулезном псориазе. Золотистый стафилококк является признанным триггером кожных IL-36A и IL-36G, которые активируют передачу сигналов Th17 и их усиление. Повышенная кожная экспрессия Th2-цитокинов и хемокинов универсальна у пациентов с АтД и непосредственно способствует воспалению тканей, разрушает эпидермальный барьер, подавляя экспрессию дифференцирующих и синтезирующих липиды белков, и подавляет экспрессию AMPs [4]. Повышенная экспрессия клеток TH22 или IL-22 также является постоянным признаком, который, как считается, способствует гиперпролиферации эпидермиса. Регуляция других Т-хелперных путей неоднородна и связана с конкретными группами пациентов, такими как повышенный иммунитет TH1 у взрослых, но не у чернокожих или детей, и повышенный иммунитет TH17 у младенцев, детей и пациентов азиатского происхождения [4, 9]. Эти различные иммунные сигнальные пути, участвующие в АтД коактивируют янус-киназу (JAK), а также сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (STAT). Кожа пациентов с АтД обычно колонизируется золотистым стафилококком. Вспышки заболевания сопровождаются относительным увеличением количества золотистого стафилококка с одновременным снижением микробного разнообразия (дисбактериоз) [4]. Это уменьшение количества комменсальных организмов и увеличение количества золотистого стафилококка усиливают реакцию TH2 и тяжесть заболевания (рис. 1).

Зуд при АтД в основном формируется немиелинизированными С-волоконными сенсорными нейронами ганглиев дорсального корешка (рис. 2). Экзогенные зудящие вещества из внешней среды (например, аллергены, патогены, токсины, раздражители) и эндогенные зудящие вещества, выделяемые кератиноцитами и иммунными клетками (например, цитокины, липиды, нейропептиды, протеазы), связываются с различными рецепторами на сенсорных и зудящих нейронах. Нервные клетки активируются, в том числе, рецепторы цитокинов, рецепторы, связанные с G-белком, и каналы временного рецепторного потенциала (TRP). Активация этих рецепторов приводит к генерации потенциалов действия и локальной продукции нейрогенных медиаторов воспаления, таких как пептид гена, связанного с кальцитонином, и вещество Р [4, 10]. В дополнение к их роли в воспалении, цитокины 2 типа (IL-31, IL-33 и TSLP) могут активировать чувстви-



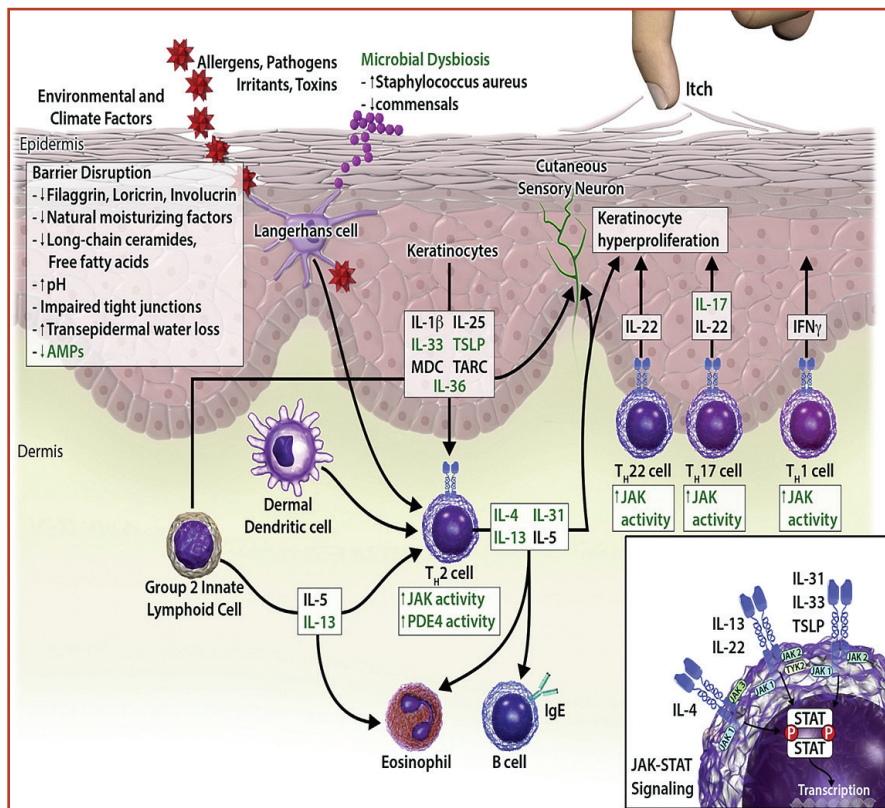


Рис. 1. Патогенз атопического дерматита: иммунопатологические механизмы

тельность к зуду нейроны путем связывания с рецепторами на нейронах и передачи сигналов по пути JAK-STAT. Активация альфа-рецептора IL-4 (IL-4ra) на нейронах

также зависит от JAK-STAT, что усиливает нейрональный ответ на вызывающие зуд цитокины 2 типа, а не непосредственно на зуд [4].

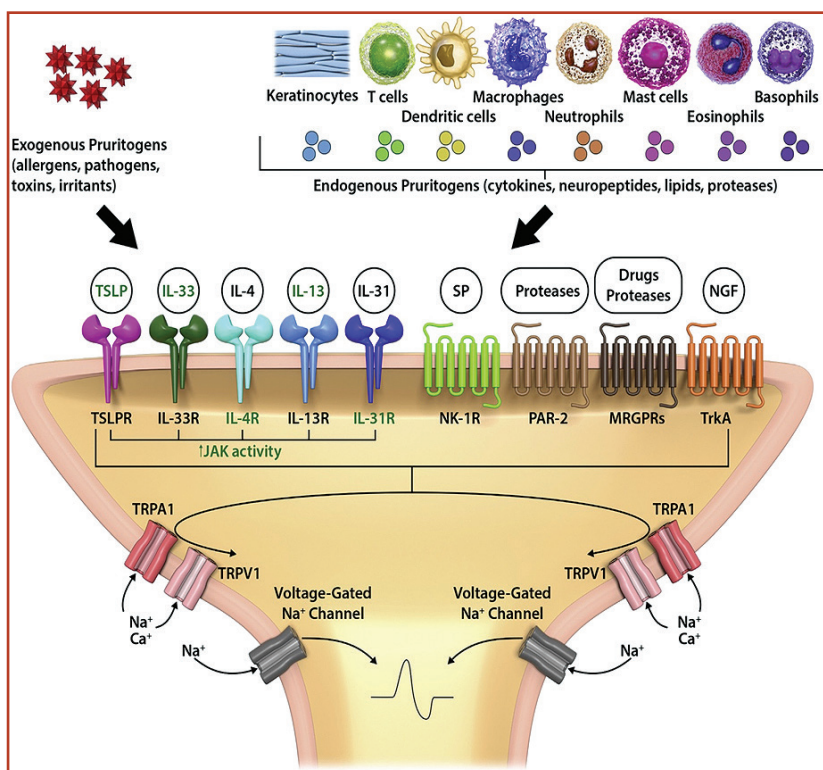


Рис. 2. Кожный зуд при атопическом дерматите: поиск новых мишеней



Патофизиология

Патогенез атопического дерматита многофакторный, он включает генетические, иммунологические и экологические факторы, которые изменяют эпидермис [11]. Двумя основными факторами риска, постоянно участвующими в развитии атопического дерматита, являются семейный анамнез атопии и мутации в гене филаггрина (FLG)[1,12]. Ген FLG позволяет образовывать профилагрин, который далее разлагается на мономеры филагрина. Недостаток этих мономеров разрушает эпидермальный барьер, позволяя аллергенам, раздражителям и бактериям вызывать гипериммунную реакцию. Повышенная экспрессия интерлейкина-4 и интерлейкина-13 дополнительно стимулирует Т-хелперный иммунный ответ 2, что приводит к нарушению кожного барьера [11].

Варианты лечения атопического дерматита

Основными целями лечения атопического дерматита являются уменьшение симптомов и предотвращение возникновения обострений. В соответствии с опубликованными в настоящее время руководствами по лечению атопического дерматита, местные кортикостероиды (TCS) считаются фундаментальной основой для лечения атопического дерматита и альтернативой местным ингибиторам кальциневрина.

Оба метода лечения при неправильном применении могут вызывать возможные побочные эффекты, среди наиболее частых при использовании TCS-высокий риск атрофии кожи, особенно на чувствительных участках кожи, таких как лицо и складки, в дополнение к риску системной токсичности, вызывающей подавление функции надпочечников.

У пациентов с тяжелым атопическим дерматитом для лечения может потребоваться фототерапия ультрафиолетом В (UVB) или системная иммуносупрессивная терапия на основе циклоспорина, метотрексата или мофетилмикофенолата, в случае отсутствия положительного результата местного лечения.

Новые методы местной и системной терапии в основном нацелены на ингибирование иммунного ответа 2-го типа. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило новые целевые препараты для детей и взрослых, 2 % мазь кризаборол и дупилумаб. Новые направления в разработке препаратов для местного применения включают ингибиторы Янус-киназы, тапинароф (агонист рецептора ариловых углеводов) и средства для коррекции микробного дисбиоза, а также для подкожно введения моноклональных антител, нацеленных на рецептор интерлейкина (IL) 4 (дупилумаб), в настоящее время тестируются и другие биологические препараты, ингибирующие IL-13, IL-31, IL-33, OX40 и тимический стромальный лимфопоэтин. Разрабатываемые пероральные ингибиторы Янус-киназы демонстрируют хорошую эффективность и не имеют серьезных опасений по безопасности [4].

Дупилумаб

Дупилумаб – это первый в своей категории биопрепарат, который связывается с субъединицей ИЛ-4Rα рецепторов типа I и II, препятствуя передаче сигналов, посредниками которых являются и ИЛ-4, и ИЛ-13. В настоящее время он одобрен в нескольких странах, в том числе и в России, для лечения средних и тяжелых форм АД у взрослых [20, 21]. Программы исследования в педиатрии еще не завершены, но имеются данные по лечению подростков этим препаратом [22]; также есть большое количество доказательств клинической эффективности и безопасности Дупилумаба при лечении АД [26]. В исследованиях важнейшей фазы III Дупилумаб в качестве монотерапии обеспечил хороший клинический результат; этот результат оценивался по Индексу площади поражения и степени тяжести экземы (EASI) и составлял 50 % (EASI 50) у приблизительно 69 % и 65 % пациентов SOLO-1 и SOLO-2, соответственно, по сравнению с 25 % и 22 % в группе плацебо [26]. Основной конечный показатель Общей оценки исследователя (IGA), требуемый Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, должен составлять 0 или 1 (явно или почти явно и снижение на 2 балла или больше от исходного показателя); этот показатель был достигнут у 37 % пациентов, еженедельно получавших [25].

Кризаборол 2 %

Кризаборол 2 % мазь представляет собой нестероидный ингибитор фосфодиэстеразы 4 для лечения АД легкой и средней степени тяжести. По состоянию на январь 2020 года он одобрен в США, Австралии, Канаде и Израиле для пациентов в возрасте ≥ 2 лет [13].

Фармакология

Кризаборол является боросодержащим ингибитором PDE 4. Атом бора связывается с биметаллическим центром фермента PDE 4, ингибируя его активность конкурентным и обратимым образом [14, 16]. Ингибирование PDE 4 приводит к повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (сAMP). Повышенный сАМФ является отрицательным регулятором провоспалительных цитокинов [14, 16, 17]. Это снижает производство или воздействие воспалительных медиаторов, таких как IL-4 и IL-13.

Механизм действия

Кризаборол ингибирует действие PDE 4. Взаимодействие с ферментами фосфодиэстеразы связывает их ролью в сигнальных путях нуклеотидов, приводящих к формированию конкретных новых ингибиторов. Бор Кризаборола позволяет сформировать молекулу с низкой молекулярной массой, которая эффективно проникает в кожу человека. Системное воздействие и риск неблагоприятных эффектов от кризаборола, как правило, исключаются из-за быстрого метаболизма молекулы с неактивными



ми метаболитами, которые не влияют на высвобождение цитокинов или активность PDE 4 [16, 18].

Способ применения и дозировка

Кризаборол 2 % мазь показан для применения пациентам в возрасте от 2 лет и старше. Препарат наносится два раза в день на пораженные участки [14]. Корректировка дозы не рекомендуется для конкретных групп населения, включая пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Из-за ограниченного числа пациентов старше 65 лет, которые участвовали в клинических испытаниях, недостаточно данных, чтобы определить, как реагируют пожилые пациенты по сравнению с более молодыми пациентами [14]. Что касается применения кризаборола во время беременности и кормления грудью, то данных таких нет [14]. Этот препарат одобрен только для местного применения и не должен использоваться для офтальмологического, перорального или интравагинального применения [14].

Побочные эффекты

Наиболее частым побочным эффектом, о котором сообщалось в исследованиях, была боль в месте нанесения (которая у пациентов проявлялась в виде зуда, жжения), она отмечалась у 4 % пациентов, получавших кризаборол [14].

Из всех пациентов, которые испытывали боль в месте нанесения, у 78 % она исчезла в течение 1 дня после начала лечения. Из зарегистрированных побочных эффектов 94 % были классифицированы как побочные эффекты от легкой до умеренной степени. Группа, получавшая кризаборол, и группа, получавшая носителей, имели одинаковую частоту (1, 2 %) прекращения исследования из-за побочных эффектов.

»» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кризаборол – это нестероидный препарат, является ингибитором фермента фосфодиэстеразы-4 (фдэ4), который реализует свой механизм действия, приводящий к повышению уровня аденозинмонофосфата (ЦАМФ) и снижению выработки цитокинов. Согласно текущим клиническим испытаниям на этапах 3 и 4 препарат эффективен и обладает высоким профилем безопасности, с хорошей переносимостью побочных эффектов у детей в возрасте от 3 до 24 месяцев с легкой и умеренной формой атопического дерматита и, следовательно, показаны для местного лечения.

»» ЛИТЕРАТУРА

- Humeau M., Boniface K., Bodet C. Cytokine-Mediated Crosstalk Between Keratinocytes and T Cells in Atopic Dermatitis // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.801579.
- Peters N., Peters A.T. Atopic dermatitis // *Allergy Asthma Proc*. 2019. Vol. 40. No. 6. Pp. 433–436. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4265.
- Chiesa Fuxench Z.C. et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic

Dermatitis in the US Adult Population // *Journal of Investigative Dermatology*. 2019. Vol. 139. No. 3. Pp. 583–590. DOI: 10.1016/j.jid.2018.08.028.

4. Puar N., Chovatiya R., Paller A.S. New treatments in atopic dermatitis // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2021. Vol. 126. No. 1. Pp. 21–31. DOI: 10.1016/j.anaai.2020.08.016.

5. Yang G., Seok J.K., Kang H.C. et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21. No. 8. P. 2867. DOI: 10.3390/ijms21082867.

6. Alkon N. et al. Single-cell analysis reveals innate lymphoid cell lineage infidelity in atopic dermatitis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022. Vol. 149. No. 2. Pp. 624–639. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.07.025.

7. Kader H.A. et al. Current Insights into Immunology and Novel Therapeutics of Atopic Dermatitis // *Cells*. 2021. Vol. 10. No. 6. P. 1392. DOI: 10.3390/cells10061392.

8. Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm // *Journal of Clinical Investigation*. 2019. Vol. 129. No. 4. Pp. 1441–1451. DOI: 10.1172/JCI124606.

9. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G. et al. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol. 143. No. 1. Pp. 1–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.

10. Yosipovitch G., Rosen J.D., Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 142. No. 5. Pp. 1375–1390. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.005.

11. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment.

12. J. Al-naqeb J. et al. The Burden of Childhood Atopic Dermatitis in the Primary Care Setting: A Report from the Meta-LARC Consortium. DOI: 10.3122/jabfm.2019.02.180225.

13. Schlessinger J. et al. Safety, Effectiveness, and Pharmacokinetics of Crisaborole in Infants Aged 3 to 24 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A Phase IV Open-Label Study (CrisAde CARE 1) // *Am J Clin Dermatol*. 2020. Vol. 21. No. 2. Pp. 275–284. DOI: 10.1007/s40257-020-00510-6.

14. McDowell L., Olin B. Crisaborole: A Novel Nonsteroidal Topical Treatment for Atopic Dermatitis // *Journal of Pharmacy Technology*. 2019. Vol. 35. No. 4. Pp. 172–178. DOI: 10.1177/8755122519844507.

15. Papier A., Strowd L.C. Atopic dermatitis: a review of topical nonsteroid therapy // *Drugs Context*. 2018. Vol. 7. Pp. 1–10. DOI: 10.7573/dic.212521.

16. Paton D.M. Crisaborole: Phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis // *Drugs of Today*. 2017. Vol. 53. No. 4. P. 239. DOI: 10.1358/dot.2017.53.4.2604174.

17. Zebda R., Paller A.S. Phosphodiesterase 4 inhibitors // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78. No. 3. Pp. S43–S52. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.056.

18. Riahi A., Lam J.M. Crisaborole 2% Ointment for Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis // *Skin Therapy Lett*. 2021. Vol. 26. No. 1. Pp. 1–4.

19. Schlessinger J. et al. Safety, Effectiveness, and Pharmacokinetics of Crisaborole in Infants Aged 3 to 24 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A Phase IV Open-Label Study (CrisAde CARE 1) // *Am J Clin Dermatol*. 2020. Vol. 21. No. 2. Pp. 275–284. DOI: 10.1007/s40257-020-00510-6.

20. Akinlade B., Guttman-Yassky E., Bruin-Weller M. et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials // *Br J Dermatol*. 2019. URL: <https://doi.org/10.1111/bjd.17869>

21. Tripp C.S., Cuff C., Campbell A.L. et al. RPC4046, a novel anti-interleukin-13 antibody, blocks IL-13 binding to IL-13 α 1 and α 2 receptors: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation first-in-human study // *Adv Ther*. 2017. Vol. 34. Pp. 1364–1381.

22. Eichenfield L., Totri C. Optimizing outcomes for paediatric atopic dermatitis // *British Journal of Dermatology*. 2014. Vol. 170. Pp. 31–37.

23. Stuetz A., Baumann K., Grassberger M. et al. Discovery of topical calcineurin inhibitors and pharmacological profile of pimecrolimus // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2006. Vol. 141. Pp. 199–212.

24. Eichenfield L.F., Ahluwalia J., Waldman A. et al. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology Guidelines // *Allergologia Polska-Polish Journal of Allergology*. 2017. Vol. 4. Pp. 158–168.

25. Thomas K., Williams H., Armstrong S. et al. Randomized controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus more prolonged use of a mild preparation for children with atopic eczema // *British Journal of Dermatology*. 2002. Vol. 146. Pp. 541–548.

26. Svensson A., Chambers C., Gånemo A. et al. A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis // *Current Medical Research and Opinion*. 2011. Vol. 27. Pp. 1395–1406.



Новые подходы к лечению акне

А.А. Карамова, В.Ю. Уджуху, С.В. Кукало, Н.Н. Потекаев

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Акне является распространенным хроническим дерматозом. Разработка новых безопасных и эффективных методов лечения акне является актуальной задачей современной дерматологии.

Цель исследования – изучить безопасность применения, клиническую эффективность и механизмы терапевтического действия холодной атмосферной плазмы в комплексной терапии больных акне с легким и среднетяжелым течением заболевания.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 78 человек. Первая группа (26 больных) получала монотерапию холодной атмосферной плазмой (ХАП). Вторая группа (26 больных) – наружную терапию адапаленом и бензоил пероксидом или клиндамицином и бензоил пероксидом в форме гелей. Третья группа (26 больных) комплексную терапию – ХАП и наружные средства. У больных 1 группы до и после лечения исследовали показатели салоотделения, видовой и количественный состав микрофлоры в очагах воспаления, уровень pH, степень гидратации.

Результаты. Во всех группах отмечали положительный эффект от проводимой терапии у большинства пациентов. Наиболее быстрый терапевтический эффект достигался у больных 3 группы, получавших комплексную терапию. У больных 1-й группы после курса ХАП выявлено снижение контаминации микроорганизмами поверхности очагов поражения, снижение уровня салообразования, снижение динамических показателей pH.

Заключение. Терапевтический эффект ХАП обусловлен способностью элиминировать микрофлору с поверхности кожи, снижать продукцию себума, восстанавливать pH кожи. Применение ХАП у больных акне с легкой и средней степенью тяжести течения заболевания в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии показало высокую клиническую эффективность и безопасность.

Ключевые слова: акне, холодная атмосферная плазма, микрофлора кожи, продукция кожного сала, pH кожи.

ABSTRACT

New approaches to acne treatment

A.A. Karamova, V.Yu. Udzhukhu, S.V. Kukalo, N.N. Potekaev

PFSAEI HE N.I. Pirogov RNRMU MOH Russia, Moscow, Russia

Acne is a common chronic dermatosis. The development of new safe and effective treatments for acne is an urgent task in modern dermatology.

The purpose: to study the safety of use, clinical efficacy and mechanisms of the therapeutic effect of cold atmospheric plasma in the treatment of mild to moderate acne patients.

Material and methods. A total of 75 people took part in the study. The first group (25 patients) received cold atmospheric plasma (CAP) monotherapy. The second group (25 patients) received external therapy with adapalene and benzoyl peroxide or clindamycin and benzoyl peroxide in the form of gels. The third group (25 patients) was treated with CAP and external agents. In group 1 patients, before and after treatment, the parameters of fat excretion, the species and quantitative composition of the microflora in the inflammation foci, the pH level, the degree of hydration were examined.

Results. In all groups, a positive treatment effect was observed in the majority of patients. The most rapid therapeutic effect was achieved in group 3 patients receiving complex therapy. Group 1 patients after a course of CAP revealed a decrease in microbial contamination of the surface of the lesions, a decrease in the level of fat formation, a decrease in the dynamic pH values.

Conclusion. The therapeutic effect of CAP is due to the ability to eliminate microflora from the surface of the skin, reduce the production of sebum, restore the pH of the skin. The use of CAPs in patients with mild to moderate acne as monotherapy and as part of complex therapy has shown high clinical efficacy and safety.

Keywords: acne, cold atmospheric plasma, skin microflora, sebum production, skin pH.



» ВВЕДЕНИЕ

Акне является распространенным хроническим дерматозом, сопровождающимся воспалением сально-волосяного фолликула и перифолликулярных тканей; характеризуется образованием открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и/или узлов [1, 2]. Заболевание различной степени тяжести встречается у 85–90 % населения, может развиваться в любом возрасте, чаще от 13 до 15 лет, пик заболеваемости наблюдается в 15–16 лет. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению количества тяжелых форм акне, сопровождающихся формированием болезненных узловато-кистозных элементов [3].

Акне является мультифакториальным заболеванием, в патогенезе которого ведущими являются фолликулярный гиперкератоз, нарушение процессов салообразования, воспаление структур сально-волосяного фолликула на фоне избыточной колонизации микрофлорой [4, 5]. Триггерными факторами, способствующими и в итоге запускающими механизмы воспалительного процесса, являются генетическая предрасположенность, дисбаланс гормонального статуса (абсолютная или относительная гиперандрогения), состав микробиома кожи, индекс массы тела, стрессовое воздействие, а также нарушение основных показателей гуморального иммунитета, влияющего на синтез провоспалительных цитокинов [6, 7].

Хроническое течение заболевания, наличие очагов поражения на открытых участках кожи оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациентов, вызывая беспокойство, социальную дезадаптацию, депрессивные состояния [8].

Лечение акне направлено на уменьшение воспалительных явлений, снижение контаминации кожи микроорганизмами, в том числе *P. acnes*, нормализацию салообразования, уменьшение влияния половых гормонов на сальные железы [9]. Включение в схему лечения системных препаратов и/или средств наружной терапии зависит от степени тяжести заболевания. При легком течении назначают наружные лекарственные средства, при среднем и тяжелом течении – комплексную терапию, сочетающую топические препараты и средства системного действия – антибиотики и / или ароматические ретиноиды [9, 10, 11].

Наружная и системная терапия должна соответствовать высокому профилю безопасности и обладать адекватной переносимостью. Не рекомендовано одновременное использование антибактериальных средств местного и системного воздействия, а также целесообразно ограничивать длительность и частоту их использования, во избежание развития антибиотикорезистентности *P. acnes*. Топические ретиноиды являются препаратами первой линии в лечении акне, их назначают в качестве монотерапии, либо в комбинации с антибиотиками. Также в качестве местного антимикробного средства используют бензоил пероксид, к которому не формируется резистентность [12, 13, 14].

В настоящее время разработка новых более эффективных методов лечения акне потеряла свою актуальность.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность, безопасность применения и обосновать целесообразность применения холодной атмосферной плазмы у больных акне.

» МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в МНПЦДК ДЗ (филиал «Черемушкинский») г. Москвы. Пациенты должны были соответствовать следующим критериям: диагноз данного дерматоза легкой и средней степени тяжести течения патологического процесса, наличие подписанного информированного согласия; возраст от 14 до 24 лет, с давностью акне более 6-и месяцев. Исключение составили пациенты с серьезными соматическими заболеваниями, инфекционной патологией, онкологическими процессами, лечение изотретиноном с давностью завершения не менее 6 месяцев.

Нами обследовано 78 больных в возрастном интервале от 14 до 24 лет (средний возраст: $16,4 \pm 1,9$ лет), из них 38 (48,7 %) лица мужского пола и 40 (51,3 %) – женского пола. Сроки заболевания равнялись $3,6 \pm 1,1$ года. Было выделено три равные группы. В 1-й (26 больных) использовали ХАП. Для обработки очагов холодной плазмы использовали устройство «Гелиос» производства «НПЦ «ПЛАЗМА», Россия. Больным акне с легким течением заболевания проводилось 15 процедур ежедневно (по 20 секунд на 1см^2 кожи), при средней степени тяжести количество процедур увеличивалось до 20.

Во 2-й группе (26 больных) проводили наружную терапию 1 раз в сутки адапаленом и бензоил пероксидом или клиндамицином и бензоил пероксидом в форме гелей ежедневно в течение 8 недель.

В 3-й группе (26 больных) было назначено комплексное лечение: параллельно проводились сеансы ХАП и применялся адапален и бензоил пероксид или клиндамицин и бензоил пероксид в виде гелей в течение 8 недель. В качестве контрольной группы выступили 25 здоровых добровольцев в возрасте от 14 до 21 года.

При изучении и оценке анамнеза, основных клинических проявлений заболевания, были отмечены такие признаки как: усиленное салоотделение, комедоны, папулопустулы; воспалительные элементы располагались в основном в области лица. У 8 (10,3 %) больных с течением заболевания средней тяжести выявлялись папулопустулезные элементы в области груди и спины.

Для оценки степени тяжести клинической картины заболевания использовали дерматологический индекс акне (ДИА), который позволял учитывать количество комедонов, папул и пустул. В соответствии с полученными результатами при расчете ДИА у 38 % пациентов определялось легкое течение акне ($4,6 \pm 0,15$) и у 62 % – акне средней степени ($8,5 \pm 0,5$). Методом открытого анкетирования был изучен дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). У обследованных пациентов средние показатели ДИКЖ равнялись $5,8 \pm 1,3$ балла, соответственно было сделано заключение об умеренной степени отрицательного воздействия заболевания на качество жизни больных.



Оценка эффективности лечения проводилась с использованием общепринятых критериев: выздоровление – полное разрешение воспалительных элементов, значительное улучшение – разрешение воспалительных элементов более чем на 75 %, улучшение – регресс высыпаний более чем на 30 %, без эффекта – положительная динамика к моменту окончания лечения не определялась.

Изучение микробиома в области высыпаний, было проведено у 26 пациентов (1-я группа), которым проводилась процедуры ХАП. При изучении микробиома использовались микроскопические исследования (окраска по Грамму) и метод секторного посева на агаре Schalder. У 11 пациентов, получавших ХАП, также оценивали степень увлажненности и pH кожи в течение 4 недель с кратностью один раз в неделю (pH метр PH 98110 Китай), проводили определение уровня продукции себума с помощью себометра SM 810 (Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 24.0.0.0, Microsoft Excel для Office 365 MSO (16.0.12430.20112), 32-разрядная версия. Достоверность различий средних арифметических значений оценивали с применением критерия Уилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test, WMW). При сравнении частотных показателей применяли критерий χ^2 или точный критерий Fisher. При оценке количественных показателей зависимых групп применялся регрессивный анализ по Фридману. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проводимого лечения у большинства больных, участвовавших в исследовании, наблюдалась обратная эволюция основных проявлений акне. Так, улучшение клинических показателей было зафиксировано фактически с момента начала лечения, что выражалось в уменьшении процессов салообразования, формирования комедонов и воспалительных элементов. На дальнейших этапах проводимой терапии наблюдался регресс большинства воспалительных элементов, что в конечном итоге приводило к разрешению кожного воспалительного процесса. Наиболее значительный эффект был достигнут у пациентов, получавших сочетанное лечение ХАП параллельно с топической терапией. Анализ результатов клинического исследования у больных 3 групп, получавших лечение представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты клинических показателей на фоне лечения

Группа	Результаты			
	Выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение	Отсутствие эффекта
1	9 (34,6 %)	8 (30,8 %)	7 (26,9 %)	2 (7,7 %)
2	10 (38,5 %)	9 (34,6 %)	5 (19,2 %)	2 (7,7 %)
3	16 (61,5 %)	9 (34,6 %)	–	1 (3,9 %)

Следует отметить, что у больных, участвовавших в исследовании, не отмечалось серьезных нежелательных явлений. У 2 пациентов из 2-й группы и 2 – из 3-й группы, в первые дни лечения предъявляли жалобы на чувство сухости и стягивания кожи, которые купировались к 8–10 дню лечения.

На фоне проводимого лечения у большинства больных зафиксировано снижение ДИКЖ (рис. 1).



Рис. 1. Динамика ДИКЖ

До начала лечения *Propionibacterium acnes* выделена у 22 (85 %) пациента, *Staphylococcus aureus* – у 3 (11,5 %), *Staphylococcus epidermidis* определялся у 5 (19,2 %) обследованных, зеленящий стрептококк – у 2 (7,7 %), не ферментирующие грамотрицательные палочки у 1 (3,8 %), дрожжеподобные грибы идентифицированы у 3 пациентов (11,5 %). Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте выделения различных микроорганизмов у больных легкой и средней тяжестью акне, среди которых наиболее часто определялись *Propionibacterium acnes*.

У больных 1 группы после проведенного лечения холодной атмосферной плазмой наблюдалось снижение выделения условно-патогенных возбудителей. Интенсивность выделения *P. acnes* уменьшалась более чем в 3 раза. *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, дрожжеподобные грибы после проведенного лечения не выделялись.

При изучении показателей pH кожи больных акне выявлено, что среднее значение pH в исходном фоне составляло $7,5 \pm 1,1$ и уменьшалось до $5,0 \pm 0,6$. Лечение ХАП не оказывало существенного воздействия на уровень показателя увлажненности кожи ($82 \pm 10,5$ – референсные показатели, $78,4 \pm 9,1$ – в исходном фоне и $75,6 \pm 9,5$ – после проведенной терапии). При изучении динамики салообразования выявлено значительное снижение показателей выработки сала на различных участках кожи лица (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателя салообразования

Зона лица	До лечения (мкг/см ²)	После лечения (мкг/см ²)
Кожа лба справа	256,20±1,52	189,48±4,8
Кожа лба слева	238,88±5,63	201,54±2,27
Область правой щеки	225,85±2,61	148,35±15,10
Область левой щеки	215,55±3,12	149,81±18,23
Кожа подбородка	270,1±2,91	152,15±3,52



»» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования показали, что под влиянием ХАП происходила нормализация микробиома, снижение выработки себума, восстановление рН кожи, положительно отражаясь на качестве жизни больных. Применение ХАП у больных акне с легкой и средней степенью тяжести течения заболевания показало высокую клиническую эффективность и безопасность данного метода.

»» ЛИТЕРАТУРА

- Heng A.H.S., Chew F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10. P. 5754. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
- Well D. Acne vulgaris: A review of causes and treatment options // *The Nurse Practitioner*. 2013. Vol. 38. Iss. 10. Pp. 22–31. URL: <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000434089.88606.70>.
- Mahto A. Acne vulgaris // *Medicine*. 2017. Vol. 45. No. 6. Pp. 386–389. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.03.003>.
- Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31. Suppl. 5. Pp. 8–12. URL: <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>.
- Кардашова З.З., Василенко И.А., Русанова Е.В. и др. Акне: современные подходы к старой проблеме // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020. Т. 96. № 5. URL: <https://doi.org/10.25208/vdv1170-2020-96-5-31-38>.
- Аравийская Е.Р., Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С. и др. Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков // *ВСП*. 2020. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-predstavleniya-o-patogeneze-osobennostyah-klinicheskoy-kartiny-diagnostike-i-terapevticheskoy-taktike-vulgarnyh-akne-u>.
- Selway J.L., Kurczab T., Kealey T. et al. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: Implications for the pathogenesis of acne // *BMC Dermatology*. 2013. Vol. 13. Pp. 10–11. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-5945-13-10>.
- Волкова Н.В., Глазкова Л.К. Психосоматические аспекты акне // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013. № 4. С. 51–54. URL: <https://ru.booksc.xyz/book/50759664/fc3f62>.
- Piyu Parth N. Trifarotene: A Novel Therapeutic Option for Acne // *Dermatology Research and Practice Volume*. 2022. Article ID 1504303. URL: <https://doi.org/10.1155/2022/1504303>.
- Хардикова С.А., Ширшкова В.И., Дмитрук В.С. и др. Оценка эффективности и переносимости системного изотретиноина и влияния терапии на качество жизни пациентов с акне вульгарными средней и тяжелой степени тяжести // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021. Т. 97. № 6. С. 70–80. URL: <https://doi.org/10.25208/vdv1249>.
- Eichenfield D.Z., Sprague J., Eichenfield L.F. Management of Acne Vulgaris: A Review // *JAMA*. 2021. Vol. 326. No. 20. Pp. 2055–2067. URL: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17633>.
- Bhat Y., Latief I., Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne // *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2017. Vol. 83. No. 3. Pp. 298–306. URL: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.199581>.
- Баринаева А.Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему // *Российский семейный врач*. 2018. Т. 22. № 3. С. 14–22. URL: <https://doi.org/10.17816/RFD2018314-22>.
- Dursun R., Daye M., Durmaz K. Acne and rosacea: What's new for treatment? // *Dermatologic Therapy*. 2019. Vol. 32. P. e13020. URL: <https://doi.org/10.1111/dth.13020>.



Влияние дефицита полиненасыщенных омега-3 жирных кислот на течение аллергического ринита

Е.Г. Портенко, Р.А. Тригубенко, Е.З. Мирзоева, Н.А. Вашневская

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Россия

РЕЗЮМЕ

Способность полиненасыщенных омега-3 жирных кислот стабилизировать мембраны тучных клеток позволяет рассматривать возможность их применения с целью повышения эффективности традиционной терапии аллергического ринита (АР) и профилактики его рецидивов. Однако в настоящее время в научной литературе отсутствуют доказательства влияния недостаточности омега-3 жирных кислот на риск развития АР, что обуславливает актуальность настоящего исследования. С целью изучения зависимости частоты встречаемости АР от концентрации докозагексаеновой (ДГК) и эйкозапентаеновой (ЭПК) жирных кислот проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль». У 252 вошедших в исследование пациентов (89 мужчин и 163 женщины) в возрасте от 18 до 60 лет определялся уровень ДГК и ЭПК в сыворотке крови. Доказано, что дефицит ДГК и ЭПК повышает риск развития АР в 3 раза. Данный факт может обуславливать недостаточный эффект традиционной противоаллергической терапии у ряда пациентов.

Ключевые слова: аллергический ринит, омега-3, докозагексаеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота.

ABSTRACT

The effect of deficiency of polyunsaturated omega-3 fatty acids on the course of allergic rhinitis

E.G. Portenko, R.A. Trigubenko, E.Z. Mirzoeva, N.A. Vashnevskaya

FSBEI HE Tver SMU MOH Russia, Tver, Russia

The ability of polyunsaturated omega-3 fatty acids to stabilize mast cell membranes suggests that it can be used to increase the effectiveness of traditional therapy of allergic rhinitis (AR) and prevent its recurrence. However, currently there is no evidence in the scientific literature of the effect of omega-3 fatty acid deficiency on the risk of developing AR, which determines the relevance of this study. In order to study the dependence of the frequency of occurrence of AR on the concentration of docosahexaenoic (DHA) and eicosapentaenoic (EPA) fatty acids, a retrospective case-control study was conducted. The serum levels of DHA and EPA were determined in 252 patients included in the study (89 men and 163 women) aged 18 to 60 years. It has been proven that DHA and EPA deficiency increases the risk of developing AR by 3 times. This fact may cause an insufficient effect of traditional antiallergic therapy in some patients.

Keywords: allergic rhinitis, omega-3, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия особое внимание исследователей уделяется влиянию жирных кислот на функционирование органов и систем организма человека. В частности, учеными доказана их способность ускорять и ингибировать аллергические реакции [1, 2]. Особый интерес вызывают незаменимые полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты (докозагексаеновая кислота (ДГК) и эйкозапентаеновая кислота (ЭПК)), обладающие противовоспалительным и противоаллергическим действием [3–5]. Противоаллергический эффект жирных кислот обусловлен их способностью стабилизировать мембраны тучных клеток, тем самым препятствуя выделению медиаторов воспаления в межклеточное веще-

ство [6]. Тот же эффект лежит в основе патогенетического лечения аллергического ринита (АР) лекарственными препаратами. Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью изучения влияния недостаточности омега-3 жирных кислот на риск развития АР с целью определения возможности дополнения классической схемы терапии заболевания диетическими добавками ДГК и ЭПК.

Цель – изучение влияния дефицита докозагексаеновой и эйкозапентаеновой жирных кислот на частоту развития аллергического ринита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования разработан в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации



«Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2013 года) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.2003). Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава РФ. Получено письменное добровольное медицинское согласие пациентов на участие в исследовании.

Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль». Обследовано 252 пациента (89 мужчин и 163 женщины) в возрасте от 18 до 60 лет. В соответствии с дизайном исследования методом парно-сопряженного отбора сформировано две группы пациентов: I группа – пациенты с достоверно установленным диагнозом «аллергический ринит» (группа случаев, n = 117); II группа – пациенты, достоверно не имеющие изучаемого заболевания (группа контроля, n = 135). Наличие или отсутствие заболевания в группах пациентов устанавливалось одинаковыми методами в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями [7]. Сформированные группы сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Средний возраст мужчин основной группы составил 34 года, контрольной – 30 лет; средний возраст женщин основной группы – 37 лет, контрольной – 36 лет. Более 60 % в обеих группах составляют женщины. Единственным отличием групп явилось наличие или отсутствие изучаемой болезни.

Таблица 1

Половозрастные характеристики пациентов основной и контрольной групп

Возраст	Основная группа (n = 117)		Контрольная группа (n = 135)	
	Мужчины (n/%)	Женщины (n/%)	Мужчины (n/%)	Женщины (n/%)
18–20 лет	5/12	3/4	8/17	9/10
21–30 лет	11/26	18/24	16/34	24/27
31–40 лет	14/33	28/37	18/38	27/31
41–50 лет	8/19	19/26	4/9	16/18
51–60 лет	4/10	7/9	1/2	12/14
Всего	42/36	75/64	47/35	88/65

У каждого вошедшего в исследование пациента определялся уровень ненасыщенных жирных кислот омега-3 (ДГК и ЭПК) в сыворотке крови методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии. Референсные значения: ЭПК 14–100 мкмоль/л, ДГК 30–250 мкмоль/л.

Определение влияния фактора риска (низкий уровень ДГК и ЭПК) на развитие АР основывался на вычислении с использованием таблицы сопряженности трех показателей: 1) отношение шансов (показывающее силу связи между фактором риска и исходом); 2) индекс потенциального вреда (необходимое число лиц, подвергающихся воздействию фактора риска, для развития одного случая неблагоприятного исхода); 3) этиологическая доля (указывает на удельный вес случаев заболевания от изучаемого фактора риска в общем количестве случаев заболеваний основной группы).

Построение таблицы сопряженности и расчет параметра «отношение шансов» выполнялись с использованием онлайн калькулятора [8]. Индекс потенциального вреда рассчитывался по формуле 1, этиологическая доля – по формуле 2.

$$\text{ИПВ} = \frac{1 + \frac{c}{c+d}(\text{ОШ}-1)}{\frac{c}{c+d}(\text{ОШ}-1)(1 - \frac{c}{c+d})}, \quad (1)$$

где ОШ – отношение шансов; c – число лиц, не находящихся под влиянием фактора риска и имеющих заболевание; d – число лиц, не находящихся под влиянием фактора риска и не имеющих заболевание.

$$\text{ЭД} = \frac{\text{ОШ}-1}{\text{ОШ}} \times 100\%, \quad (2)$$

где ЭД – этиологическая доля, ОШ – отношение шансов.

Определение статистической значимости показателей осуществлялось с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о наличии или отсутствии изучаемого фактора риска (дефицит ДГК и ЭПК) в основной и контрольной группах сведены в четырехпольную таблицу сопряженности (табл. 2). Среди лиц, страдающих АР (I группа) уровень ненасыщенных жирных кислот омега-3 в крови ниже нормы у 59 % пациентов (53 человека), среди здоровых лиц (II группа) – у 31 % (29 человек).

Таблица 2

Таблица сопряженности

Уровень ДГК и ЭПК	Аллергический ринит		Всего
	Есть	Нет	
Низкий	69	42	111
Соответствует норме	48	93	141
Итого	117	135	252

В табл. 3 представлены результаты лабораторного обследования пациентов. Зависимости концентрации ДГК и ЭПК от пола и возраста у пациентов основной и контрольной групп не выявлено.

Таблица 3

Среднее значение концентрации полиненасыщенных омега-3 жирных кислот у пациентов основной и контрольной групп

	Основная группа (n = 117)		Контрольная группа (n = 135)	
	↓ СЗ [min; max]	норма СЗ [min; max]	↓ СЗ [min; max]	норма СЗ [min; max]
ДГК	18 [7; 26]	137 [34; 202]	15 [7; 20]	141 [38; 216]
ЭПК	11 [4; 12]	77 [18; 90]	10 [3; 13]	94 [23; 100]

Примечание: ↓ – подгруппа пациентов с низким уровнем полиненасыщенных омега-3 жирных кислот; СЗ – среднее значение концентрации омега-3 жирной кислоты; min – минимальное значение концентрации, max – максимальное значение концентрации.



Значение показателя «отношение шансов» составило 3,1 (95 % доверительный интервал: 1,896–5,344). Таким образом, шанс обнаружить низкий уровень ДГК и ЭПК в сыворотке крови у больных АР в 3 раз выше, чем среди пациентов, не страдающих АР ($p < 0,001$). Наблюдаемая зависимость является статистически значимой, так как 95 % доверительный интервал не включает 1. Индекс потенциального вреда составил 3,4 ($p < 0,001$), что свидетельствует о том, что для развития десяти случаев АР уровень ДГК и ЭПК должен быть снижен у 34 человек. Удельный вес лиц со сниженным уровнем ДГК и ЭПК в сыворотке крови среди пациентов, страдающих АР, составил 67,7 %.

Дефицит полиненасыщенных омега-3 жирных кислот повышает вероятность развития и более тяжелого течения АР. Практическое значение этого феномена заключается в необходимости определения концентрации ДГК и ЭПК у больных АР, характеризующимся частыми рецидивами и недостаточной эффективностью традиционной противоаллергической терапии.

»» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит ДГК и ЭПК в сыворотке крови повышает риск развития АР в 3 раза. У 7 из 10 больных АР определяется дефицит омега-3 жирных кислот, который может обуславливать недостаточный эффект традиционной противоаллергической терапии. Перспективой дальнейшей разработки темы является анализ эффективности дополнения классической схемы терапии АР диетическими добавками омега-3 жирных кислот у пациентов из группы риска.

»» ЛИТЕРАТУРА

1. Venter C., Meyer R.W., Nwaru B.I. et al. EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis // *Allergy*. 2019. Vol. 74. No. 8. Pp. 1429–1444. DOI: 10.1111/all.13764.
2. Cazzoletti L., Zanolin M.E., Spelta F. et al. Dietary fats, olive oil and respiratory diseases in Italian adults: A population-based study // *Clin Exp Allergy*. 2019. Vol. 49. No. 6. Pp. 799–807. URL: <https://doi.org/10.1111/cea.13352>.
3. Wendell S.G., Baffi C., Holguin F. Fatty acids, inflammation, and asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. No. 5. Pp. 1255–1264. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1087>
4. Ishihara T., Yoshida M., Arita M. Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis // *Int Immunol*. 2019. Vol. 31. No. 9. Pp. 559–567. DOI: 10.1093/intimm/dxz001. URL: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz001>
5. Best K.P., Gold M., Kennedy D. et al. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials // *Am J Clin Nutr*. 2016. Vol. 103. No. 1. Pp. 128–143. DOI: 10.3945/ajcn.115.111104. URL: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.111104>
6. Пристром М.С., Семенов И.И., Олихвер Ю.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: механизм действия, доказательства пользы и новые перспективы применения в клинической практике // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017. № 2. С. 75–85.
7. Емельянов А.В. и др. Аллергический ринит: клинические рекомендации / под ред. А.С. Лопатина, В.В. Шиленковой. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2022. 66 с.
8. Онлайн-калькулятор «2-way Contingency Table Analysis»: сайт. Проект интерактивных статистических страниц [Электронный документ]. URL: <http://statpages.info/ctab2x2.html> (дата обращения: 01.10.2022).



Современный взгляд на патогенез и лечение неалкогольной жировой болезни печени

Э.Г. Манкиева, Е.И. Кухарева

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени на сегодняшний день является самым распространенным заболеванием печени во всем мире, а риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и гепатоцеллюлярной карциномы, делают ее наиболее актуальной. Этиопатогенез неалкогольной жировой болезни печени подразумевает сложные взаимодействия между генетическими предпосылками, факторами внешней среды, гормональными расстройствами, эндогенными факторами. В качестве главного звена патогенеза рассматривается инсулинорезистентность. В настоящее время этиотропного лечения неалкогольной жировой болезни печени нет, в связи с чем особое внимание при лечении уделяется коррекции факторов риска (питание, физическая активность, избыточный бактериальный рост), инсулинорезистентности, окислительного стресса.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, инсулиносенситайзеры, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

ABSTRACT

Modern view of pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease

E.G. Mankieva, E.I. Kukhareva

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

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is by far the most common liver disease worldwide, and the risks of developing cardiovascular diseases and hepatocellular carcinoma against its background make the disease more relevant. Etiopathogenesis of NAFLD implies complex interactions between genetic prerequisites, environmental factors, hormonal disorders, and endogenous factors. Insulin resistance is considered as the main link of pathogenesis. Currently, there is no etiotropic treatment of NAFLD, and therefore special attention is paid to the correction of risk factors (nutrition, physical activity, excessive bacterial growth), insulin resistance, oxidative stress.

Keywords: non-alcoholic liver fatty disease, insulin resistance, sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным заболеванием печени во всем мире и в среднем встречается у 20–33 % взрослого населения планеты [1]. Частота выявления данной патологии у населения Российской Федерации, согласно Всероссийскому эпидемиологическому исследованию DIREG 2, составила 37,3 % и сделало ее лидером среди всех болезней печени – 71,6 % [2]. В ближайшее время прогнозируется рост заболеваемости НАЖБП и связанной с ней смертности. За последние 10 лет распространенность НАЖБП в качестве причины для трансплантации печени увеличилась на 170 %. В этой связи, эксперты полагают, что к 2030 г. НАЖБП будет одной из основных причин для трансплантации печени в развитых странах. Большинство пациентов с НАЖБП представлены

возрастом от 40 до 50 лет, что в комбинации с высокой распространенностью делает заболевание еще и социально значимым, негативно сказывающимся на продуктивности работоспособного населения [3]. Среди основных факторов рисков развития НАЖБП можно выделить висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемию и метаболический синдром. Распространенность НАЖБП идет параллельно увеличению в населении ожирения и метаболического синдрома. В результате возникает мультисистемный эффект, который во многом ответственен за высокую смертность как от осложнений, связанных с патологией печени, так и от сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний [1]. Большой интерес представляют пациенты с СД 2 типа и НАЖБП. Частота выявления НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа достигает 55,5 %, определяя эту патологию как ведущий фактор риска развития НАЖБП, а часто встреча-



ющееся бессимптомное течение НАЖБП и выраженный фиброз печени при этом, делает это сочетание наиболее актуальным [4]. Установлен рост индивидуального риска развития СД 2 при наличии НАЖБП [5]. Однако, проведение скрининга для раннего выявления случаев СД 2 у пациентов с НАЖБП не рекомендовано, и оптимальной стратегией для таких пациентов считается ежегодный мониторинг уровня гликированного гемоглобина [5].

»» Основные аспекты патогенеза НАЖБП

НАЖБП является хроническим заболеванием метаболического генеза, обусловлено накоплением триглицеридов (ТГ) в печени и морфологически подтвержденное стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или гепатоцеллюлярной карциномой.

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества производных холестерина в гепатоцитах, что является результатом нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. Ведущая роль при этом отводится ИР, которая ведет к избыточному липогенезу *de novo* в печени и нарушению ингибирования липолиза в жировой ткани, что, в свою очередь, приводит к избыточному поступлению свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани в печень [6]. В результате накопления в печени жирных кислот (ЖК) она становится более восприимчивой к оксидативному повреждению, апоптозу гепатоцитов, активации профиброгенных факторов, дисрегуляции адипокинов и активации звездчатых клеток [6]. Все это ведет к выработке активных форм кислорода и к стрессу эндоплазматического ретикулума в сочетании с дисфункцией митохондрий, а также значительно подавляет эндоплазматический ретикулум, в результате включается развернутый белковый ответ и, как следствие, запускает развитие резистентности к инсулину посредством ряда механизмов, включая активацию N-концевой киназы c-jun и воспаление [7]. Воспаление и стресс эндоплазматического ретикулума, в свою очередь, усугубляют и поддерживают инсулинорезистентное состояние.

В настоящее время согласно ряду исследований в развитии и прогрессировании НАЖБП большая роль отводится полиморфизму генов, ответственных за кодирование белков-регуляторов липидного обмена в печени [8]. Одним из компонентов патогенеза является чрезмерное накопление в печени ТГ, СЖК, керамидов и свободного холестерина [9]. Основными источниками ТГ являются жирные кислоты (ЖК), хранящиеся в жировой ткани, и ЖК, вновь образующиеся в печени в результате липогенеза *de novo* (DNL) [10]. Ответственные за DNL ферменты активируются инсулином и глюкозой через действие двух факторов транскрипции, стерол-регуляторных элемент-связывающий белок 1 (SREBP1) и углевод-чувствительный элемент-связывающий белок (ChREBP) [11]. DNL не является основным источником липидов печени, но при ожирении и гиперинсулинемии DNL может составлять до 25 % от общего количества печеночных запасов липидов и считается важным фактором в развитии НАЖБП [11]. Нарушение синтеза и секреции ЛПОНП может быть результатом недостаточности белка, дефи-

цита холина и абеталипопротеинемии. Истощение малого гетеродимерного партнера сиротского рецептора (SHR) приводит к увеличению секреции ЛПОНП, повышению уровня микросомальных триглицеридов (МТГ) и повышению чувствительности к инсулину, тогда как индукция SHR приводит к быстрому накоплению липидов в гепатоцитах [11]. Нарушение синтеза и секреции ЛПОНП было более выраженным у пациентов с НАСГ по сравнению с пациентами со стеатозом печени [11]. Активация альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, по-видимому, играет центральную роль в стимуляции бета-окисления и утилизации печеночных ЖК в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [12]. Адипонектин, играет ключевую роль в улучшении окисления ЖК и снижении их синтеза [9]. Введение адипонектина уменьшало степень стеатоза и уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) у тучных мышей с дефицитом лептина. Также в развитии стеатоза участвует каннабиноидный рецептор 1 типа (CB 1). Введение антагониста рецептора CB 1 быстро устраняло стеатоз печени, улучшало уровень аминотрансфераз, снижало уровень провоспалительных цитокинов и повышало уровень адипонектина у мышей с дефицитом лептина [13]. Синтез и окисление ТГ, регулируются ферментом ацил-СоА: диацилглицерол ацилтрансферазой 1 (ДГАТ1). Гепатоциты с дефицитом ДГАТ1 были защищены от стеатоза печени за счет снижения синтеза и увеличения окисления ЖК в модели животных. Активность ДГАТ1 была необходима для проявления стеатоза печени [14]. Доказано, что микро-РНК (мРНК) также играет важную роль в гепатоцеллюлярном метаболизме липидов и иммунитете. Изменения активности мРНК приводит к повреждению гепатоцеллюляров, апоптозу и портальному фиброзу [15]. При НАЖБП специфическая мРНК, регулирует гены, участвующие в биосинтезе ЖК. Антагонизм специфической мРНК приводит к снижению синтеза ЖК и увеличению окисления ЖК в печени [15].

В последнее время ряд исследователей доказали роль кишечной микробиоты в **развитии всех стадий НАЖБП**. Было доказано, что чрезмерный рост бактерий приводит к образованию этанола и высвобождению бактериальных липополисахаридов, которые активируют продукцию TNF-а в клетках Купфера, индуцируя воспаление в печени [16].

»» Лечение НАЖБП

В настоящее время не существует утвержденных методов лечения НАЖБП, в связи с чем, все подходы к лечению сводятся к коррекции эндогенных и экзогенных факторов риска и воздействию на патогенетические звенья.

Основополагающим компонентом является коррекция образа жизни, снижение веса, которые должны сочетаться с другими терапевтическими опциями и по возможности регулироваться. Потеря веса, достигнутая за счет изменения образа жизни на 3–5 % от массы тела, может привести к значимому улучшению сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [17]. Исследования демонстрируют, что умеренное снижение веса (~8 кг)



улучшает стеатоз печени, уменьшает ИР и нормализует базальные показатели выработки глюкозы в печени за счет снижения глюконеогенеза [17].

Вариантов точечной фармакологической коррекции для пациентов с НАЖБП на сегодняшний день существует не так много.

Механизмы липотоксических повреждений остаются неясными, но предполагается, что окислительный стресс (ОС) играет определенную роль [18]. ОС с ассоциированным перекисным окислением липидов явно возникает при НАСГ, но остается неизвестным, является ли он причиной или эпифеноменом [18]. Окислительные пути можно стимулировать фармакологически. Недавно в клинических испытаниях исследованы лиганды рецепторов, активируемые пролифераторами перекиси α и δ (РАПП α и δ), которые улучшает чувствительность к инсулину. РАПП α стимулирует окислительный метаболизм в печени, а РАПП δ стимулирует окислительный метаболизм в мышцах [19].

С антиоксидантной и противовоспалительной целью пациентам с НАСГ назначается витамин Е. Доказано, что витамин Е в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующего сахарного диабета [20]. Потеря веса имеет дополнительные преимущества у пациентов, получающих витамин Е, поэтому назначение витамина Е должно быть дополнением к снижению веса, а не альтернативой [20].

Учитывая важную роль ИР в развитии НАЖБП, терапия, направленная на ее коррекцию, в настоящее время занимает одно из главных мест. Для снижения ИР применяют инсулинотерапию.

Препарат метформин – относится к группе бигуанидов. Он не оказывает воздействия на секрецию инсулина, но, обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови. Отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время его применение не входит в рекомендации по лечению НАЖБП у взрослых [21, 22].

Глитазоны назначаются пациентам с НАСГ и без СД 2 типа. Препараты повышают чувствительность адипоцитов к инсулину, тормозят чрезмерный липолиз, улучшают биохимические и гистологические параметры печени у пациентов с НАСГ [22]. Однако препараты имеют побочные эффекты в виде застойной сердечной недостаточности, остеопороза, что не позволяют использовать эти препараты в полную силу.

Агонисты рецептора GLP-1 (лираглутид, семаглутид) изучались у пациентов с НАСГ. Препараты данной группы приводили к разрешению воспаления в печени, снижали вероятность прогрессирования фиброза печени, но их прием был ассоциирован с увеличением массы тела у некоторых пациентов из-за удержания ТГв адипоцитах [22].

Ингибиторы котранспортера глюкозы натрия (SGLT)-2 были первоначально разработаны для снижения уровня глюкозы в крови. Эмпаглифлозин, канаглифлозин и да-

паглифлозин позже показали снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений при СД2 в крупных РКИ [23]. Метаболические эффекты ингибиторов SGLT2, вызванные почечной глюкозурией с последующим снижением веса, жирных кислот может ослаблять окислительный стресс и воспалительные процессы. Последние исследования дополнительно показали, что лечение эмпаглифлозином значительно увеличивает секрецию адипонектина у лиц с СД 2, что свидетельствует об улучшении функции жировой ткани [23]. Результаты исследований о влиянии препаратов данной группы на стеатоз печени при НАЖБП оказались разноречивы. Одни исследования продемонстрировали снижение содержания жира в печени [24–26], другие не показали статистически значимой разницы [27–30].

В случае доказанного синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке с целью снижения эндотоксемии проводится коррекция микробиоценоза кишечника. Лечение включает в себя назначение кишечных невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин- α), с целью восстановления кишечного барьерного слоя предлагается назначение препарата – ребамипид [30].

»» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени является самым распространенным и социально значимым заболеванием печени во всем мире. Число пациентов с НАЖБП с каждым годом увеличивается. Несмотря на расширение наших представлений о патогенетических механизмах заболевания, возможности терапевтической коррекции сильно ограничены. Учитывая мультифакторность НАЖБП, логичным и обоснованным представляется подход в подборе терапии путем комбинации 2 или 3 препаратов, оказывающих влияние на разные звенья патогенеза заболевания.

»» ЛИТЕРАТУРА

1. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults: Systematic review: epidemiology of NAFLD and NASH // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011. Vol. 34. No. 3. Pp. 274–285. URL: doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
2. Palgova L.K., Baranovsky A.Yu., Ushakova T.I. et al. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in the North-Western region of Russia (Results of an open multicenter prospective study DIREG 2). *Bulletin of St. Petersburg state University // Medicine*. 2017. Vol. 12. No. 2. Pp. 118–135. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.201 (in Russian).
3. McCullough A.J. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease // *Clinics in Liver Disease*. 2004. Vol. 8. No. 3. Pp. 521–533. URL: doi.org/10.1016/j.cld.2004.04.004.
4. Armstrong M.J., Hazlehurst J.M., Parker R. et al. Severe asymptomatic non-alcoholic fatty liver disease in routine diabetes care; a multi-disciplinary team approach to diagnosis and management // *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014. Vol. 107. No. 1. Pp. 33–41. URL: doi.org/10.1093/qjmed/hct198.
5. Jun D.W., Kim, H.J., Bae J.H. et al. The Clinical Significance of HbA1c as a Predictive Factor for Abnormal Postprandial Glucose Metabolism in NAFLD Patients with an Elevated Liver Chemistry // *Hepatogastroenterology*. 2011. Vol. 109. No. 58. Pp. 1274–1279. URL: doi.org/10.5754/hge10729.
6. Gastaldelli A., Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options // *JHEP Reports*. 2019. Vol. 4. No. Pp. 312–328. URL: doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.07.002.



7. Cusi K. Role of Insulin Resistance and Lipotoxicity in Non-Alcoholic Steatohepatitis // *Clinics in liver disease*. 2009. Vol. 13. No. 4. Pp. 545–63. DOI: 10.1016/j.cld.2009.07.009.
8. Brunt E.M., Wong V.W.-S., Nobili V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease // *Nature Reviews Disease Primers*. 2015. Vol. 1. No. 1. Pp. 1–17. URL: doi.org/10.1038/nrdp.2015.80.
9. Xu A., Wang Y., Keshaw H. et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice // *Journal of Clinical Investigation*. 2003. Vol. 112. No. 1. Pp. 91–100. URL: doi.org/10.1172/JCI200317797.
10. Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Journal of Clinical Investigation*. 2005. Vol. 115. No. 5. Pp. 1343–1351. URL: doi.org/10.1172/JCI23621.
11. Huang J., Iqbal J., Saha P.K. et al. Molecular characterization of the role of orphan receptor small heterodimer partner in development of fatty liver // *Hepatology*. 2007. Vol. 46. No. 1. Pp. 147–157. URL: doi.org/10.1002/hep.21632.
12. Ip E. Central role of PPAR α -dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice 2003 // *Hepatology*. 2003. Vol. 38. No. 1. Pp. 123–132. URL: doi.org/10.1053/jhep.2003.50307.
13. Gary-Bobo M., Elachouri G., Gallas J.F. et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats // *Hepatology*. 2007. Vol. 46. No. 1. Pp. 122–129. URL: doi.org/10.1002/hep.21641.
14. Villanueva C.J., Monetti M., Shih M. et al. Specific role for acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase 1 (Dgat1) in hepatic steatosis due to exogenous fatty acids // *Hepatology*. 2009. Vol. 50. No. 2. Pp. 434–442. URL: doi.org/10.1002/hep.22980.
15. Jin X., Ye Y.-F., Chen S.-H. et al. MicroRNA expression pattern in different stages of nonalcoholic fatty liver disease // *Digestive and Liver Disease*. 2009. Vol. 41. No. 4. Pp. 289–297. URL: doi.org/10.1016/j.dld.2008.08.008.
16. Solga S.F., Diehl A.M. Non-alcoholic fatty liver disease: Lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *Journal of Hepatology*. 2003. Vol. 38. No. 5. Pp. 681–687. URL: doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00097-7.
17. Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M. et al. Obesity in adults: A clinical practice guideline // *Canadian Medical Association Journal*. 2020. Vol. 192. No. 31. Pp. E875–E891. URL: doi.org/10.1503/cmaj.191707.
18. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial // *The Lancet*. 2015. Vol. 385. Iss. 9972. Pp. 956–965. URL: doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
19. Cariou B., Zaïr Y., Staels B. et al. Effects of the new dual PPAR α/δ agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. Pp. 2008–2014. URL: DOI:10.2337/dc11-0093.
20. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis // *New England Journal of Medicine*. 2010. Vol. 362. No. 18. Pp. 1675–1685. URL: doi.org/10.1056/NEJMoa0907929.
21. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P. et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study // *The Lancet*. 2016. Vol. 387. Iss. 10019. Pp. 679–690. URL: doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
22. Boettche E., Csako G., Pucino F. et al. Meta-analysis: Pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Meta-analysis: thiazolidinediones in NASH // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2012. Vol. 35. No. 1. Pp. 66–75. URL: doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x.
23. Pafili K., Papanas N. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: A magic potion to reduce heart failure? // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019. Vol. 12. No. 8. Pp. 693–695. URL: doi.org/10.1080/17512433.2019.1635453.
24. Shimizu M., Suzuki K., Kato K. et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019. Vol. 21. No. 2. Pp. 285–292. URL: doi.org/10.1111/dom.13520.
25. Eriksson J.W., Lundkvist P., Jansson P.-A. et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: A double-blind randomised placebo-controlled study // *Diabetologia*. 2018. Vol. 61. No. 9. Pp. 1923–1934. URL: doi.org/10.1007/s00125-018-4675-2.
26. Khan R.S., Newsome P.N. Fat and Fibrosis: Does Empagliflozin Impair the Progression of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus? // *Digestive Diseases and Sciences*. 2020. Vol. 65. No. 2. Pp. 342–344. URL: doi.org/10.1007/s10620-019-05573-y.
27. Cusi K., Bril F., Barb D. et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab*. 2019. Vol. 21. No. 4. Pp. 812–821.
28. Schumann T., König J., Henke C. et al. Solute Carrier Transporters as Potential Targets for the Treatment of Metabolic Disease // *Pharmacological Reviews*. 2020. Vol. 72. No. 1. Pp. 343–379. URL: doi.org/10.1124/pr.118.015735.
29. Latva-Rasku A., Honka M.-J., Kullberg J. et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients // *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42. No. 5. Pp. 931–937. URL: doi.org/10.2337/dc18-1569.
30. Maev I.V., Ivashkina I.Ju., Kucherjavyj Ju.A. et al. Diagnosis and treatment of the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2011. No. 3. Pp. 125–129.



Разработка метода управляемой высокочастотной электрохирургической холодной плазмы в лечении васкуляризированных опухолей предстательной железы

С.В. Королёв¹, А.В. Семин¹, Н.М. Гоголев¹, И.В. Виноградов²

¹ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Эффективность хирургического лечения васкуляризированных опухолей предстательной железы, зависит от использования высокотехнологичных аппаратных средств и научно-обоснованных методов хирургического иссечения нежизнеспособных тканей. В процессе первого этапа первичной стадии хирургического лечения раневого процесса большое значение имеет купирование кровотечения, предотвращение и профилактика раневой инфекции, особенно при массивных повреждениях. Поэтому к числу актуальных задач хирургии раневого процесса следует отнести снижение интраоперационной кровопотери, удаление некротизированных и инфицированных тканей. Чрезвычайно актуальным является органосберегающий подход при иссечении нежизнеспособных тканей. Поэтому поиск путей создания инновационной электрохирургической аппаратуры и специального инструментария для бескровного удаления больших объемов некротизированных тканей, непосредственно связан с исследованиями механизма взаимодействия низкотемпературной плазмы в водяных парах при атмосферном давлении с биологическими тканями разных типов.

Ключевые слова: управляемая высокочастотная электрохирургическая холодная плазма, гиперплазия предстательной железы, аденома предстательной железы, послеоперационный период, интраоперационное кровотечение, стриктура уретры.

ABSTRACT

Development of a method of controlled high-frequency electro-surgical cold plasma in the treatment of vascularized prostate tumors

S.V. Korolev¹, A.V. Semin¹, N.M. Gogolev¹, I.V. Vinogradov²

¹ Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

The effectiveness of surgical treatment of vascularized prostate tumors depends on the use of high-tech hardware and evidence-based methods of surgical excision of non-viable tissues. In the process of the first case, the stage of surgical treatment of the wound process is observed, which is of great importance in stopping bleeding, detecting and preventing wound infection, especially with massive injuries. Therefore, reduction of intraoperative blood loss, removal of necrotic and infected tissues should be included among the urgent tasks of surgery of the wound process. An organ-preserving approach is extremely relevant when excising non-viable tissues. As clinical experience shows, at the first stage of the primary stage of wound surgery, in most cases, the method of high-frequency electro-surgery is used, however, there are currently no specialized hardware that provides highly efficient emergency surgical care in world practice. The analytical prognosis of surgical treatment of the wound process using plasma electro-surgery indicates the possibility of a fundamentally new approach and a significant increase in the effectiveness of treatment. Therefore, the search for ways to create innovative electro-surgical equipment and special instruments for the bloodless removal of large volumes of necrotic tissues is directly related to the study of the mechanism of interaction of low-temperature plasma in water vapor at atmospheric pressure with biological tissues of various types.

Keywords: controlled high-frequency electro-surgical cold plasma, prostatic hyperplasia, prostate adenoma, postoperative period, intraoperative bleeding, urethral stricture.



ВВЕДЕНИЕ

Аналитический прогноз хирургического лечения раневого процесса, методом плазменной электрохирургии указывает на возможность принципиально нового подхода и существенного повышения эффективности лечения.

Результаты исследований необходимы для разработки научно обоснованных принципов внедрения данной технологии для плазменного хирургического иссечения нежизнеспособных покровных тканей, обеспечивающей:

- бескровное хирургическое удаление массивных объемов как первичных, так и вторичных некротизированных тканей за счет одновременного лигирования (точнее коагуляции) мелких (до двух миллиметров) кровеносных сосудов;

- снижение интраоперационной и послеоперационной кровопотери при обширных травматичных операциях, за счет тщательного регулируемого гемостаза при манипуляциях на живых тканях;

- обеззараживание операционного поля пероксидом водорода, выделяющимся при горении электролитной плазмы в физиологическом растворе, омывающем плазменный электрод.

Основными путями решения данной задачи будет поиск физических параметров электрохирургического воздействия, величина и контроль которых позволят обеспечить переход в контактный плазмокинетический режим высокочастотной вапоризации и обратно в режим термического воздействия. В работе будет использована оригинальная методика управления энергетическими потоками, направленными из плазмы в окружающие биологические ткани. В частности, эффект коагуляции в плазмокинетическом режиме может быть получен путем перехода от «холодной» к «разогретой» плазме с помощью импульсной накачки радиочастотного тока в зону горения низкотемпературной плазмы.

Цель исследования – изучение и применение метода управляемой высокочастотной электрохирургической холодной плазмы в лечении васкуляризированных опухолей предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В урологическом отделении ЦКБ РАН за период с 07.09.2020 по 27.12.2021 прооперировано 40 человек. Из них 35 пациентов с гиперплазией предстательной железы и 5 пациента со стриктурой уретры. Критерием отбора больных для исследования явились: наличие остаточной мочи в количестве более 50 мл, обструктивный тип мочеиспускания (даже при отсутствии остаточной мочи), отсутствие эффекта от консервативной терапии, неудовлетворительное качество жизни, связанное с обструктивными симптомами ДГПЖ. В группу сравнения были включены 40 пациентов, которым в аналогичный период выполнялось оперативное лечение в объеме ТУР предстательной железы по стандартной методике, в соответствии с теми же критериями отбора. Все пациенты выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA

Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных. Возраст пациентов, вошедших в нашу работу, варьировал от 53 до 82 лет, в среднем он составил 67,0±6,7 [95 % CI 65,8–68,3], медиана возраста – 67 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая размеры аденом предстательной железы, разработаны классические методики резекции, на которых мы кратко остановимся:

1. Методика Barnes заключается в том, что во время резекции выполняется подоловое удаление ткани предстательной железы поочередно, начиная слева направо, справа налево, снизу вверх или сверху вниз, послойно продвигаясь до капсулы аденомы. Преимущество этой методики заключается в том, что в случае возникновения осложнений во время операции ее можно прекратить на одном из этапов, при этом после операции может восстановиться мочеиспускание.

2. Методика Nesbit рассчитана на удаление аденом больших размеров и заключается в том, что резекция боковых долей простаты начинается с 11 или 1 часа условного циферблата. Несколькими углубляющимися срезами доходят до капсулы аденомы, а затем вдоль капсулы продвигаются на заднюю полуокружность простатического отдела. В результате боковая доля как бы отсекается от капсулы, обескровливается и в дальнейшем при минимальном кровотечении удаляется быстрыми срезами.

3. Методика Alcock и Flocks заключается в том, что начинается удаление средней доли с создания борозд на 5 и 7 часах условного циферблата от внутреннего сфинктера мочевого пузыря до апикальной зоны, затем удаляется средняя доля. Резекция боковых долей начинается с формирования горизонтальных борозд на уровне 3 и 9 часов условного циферблата. Затем в зависимости от величины долей производится удаление тканей боковых долей в горизонтальном или вертикальном направлении.

Оценка результатов лечения в раннем послеоперационном периоде.

В раннем послеоперационном периоде результаты оперативного лечения оценивались по срокам удержания уретрального катетера, качеству мочеиспускания, количеству остаточной мочи. Для реализации этой задачи применялись следующие диагностические методы: УЗИ предстательной железы, в том числе трансректальное.

По данным УЗИ объем предстательной железы у пациентов имел следующее распределение (график 2, табл. 1)

Таблица 1

Объем предстательной железы у наблюдаемых пациентов по данным УЗИ

	< 80 см ³	80–100 см ³	> 100 см ³
1-я группа	17	12	6
2-я группа	21	15	4



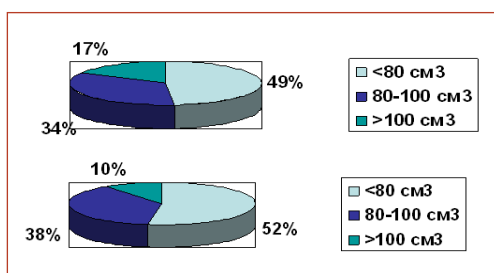


График 1. Частота различных объемов предстательной железы у наблюдаемых пациентов по данным УЗИ

Для выявления осложнений кроме перечисленных обследований всем больным проводилась оценка качества жизни и симптомов нарушения мочеиспускания с помощью опросника IPSS.

При оценке качества мочеиспускания с использованием шкалы IPSS имелись достоверные различия у пациентов до и после оперативного лечения в обеих группах. Так в дооперационном периоде средний балл IPSS в группе с применением управляемой холодной плазмы составлял $22,1 \pm 1,5$, в послеоперационном периоде $10,2 \pm 1,4$. В контрольной группе в дооперационном периоде средний балл IPSS составлял $21,8 \pm 1,3$, в послеоперационном периоде $14,7 \pm 1,6$. При этом, в послеоперационном периоде качество мочеиспускания в группе ТУР с применением управляемой высокочастотной холодной плазмы по показателю суммарного балла шкалы IPSS, было достоверно лучше ($p < 0,05$). Стоит отметить, что в послеоперационном периоде преобладали ирритативные симптомы.

Таблица 2

Сумма баллов по шкале IPSS до и после оперативного лечения в группах

	1 группа Плазменная абляция ПЖ	2 группа Стандартная ТУРп	
До оперативного лечения	$22,1 \pm 1,5$	$21,8 \pm 1,3$	$p > 0,05$
После оперативного лечения	$10,2 \pm 1,4$	$14,7 \pm 1,6$	$p < 0,05$

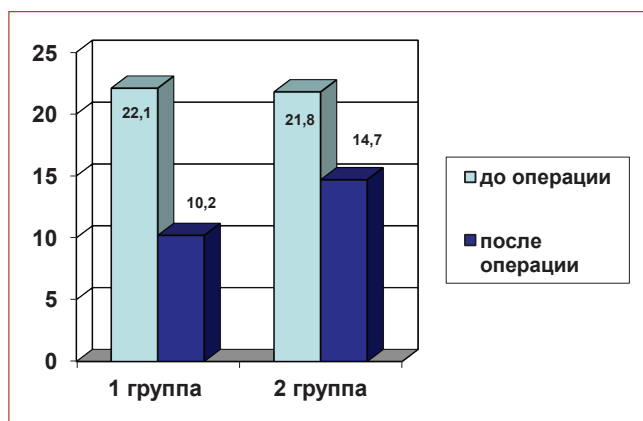


График 2. Сумма баллов по шкале IPSS до и после оперативного лечения в группах

При оценке качества жизни по шкале IPSS средний балл до и после оперативного лечения достоверно в группах не различались.

Интраоперационная кровопотеря, в 1 группе была достоверно меньше чем в группе стандартной трансуретральной резекции, $76,7 \pm 5,8$ против $96,3 \pm 7,6$ соответственно $p < 0,05$.

Послеоперационный койко-день в группе ТУР с применением управляемой высокочастотной холодной плазмы составил $4,5 \pm 0,8$ дней, летальных исходов не зарегистрировано. В группе контрольной ТУР послеоперационный койко-день составил $4,9 \pm 0,6$ дней, летальных исходов не зарегистрировано.

В раннем послеоперационном периоде (1-е, 2-е сутки) все пациенты испытывали боль различной степени интенсивности и нуждались в обезболивании. Во всех случаях для купирования болевого синдрома использовались нестероидные противовоспалительные анальгетики.

В основной группе уретральный катетер удален 17 пациентам (49 %) на 2-е сутки после операции, 16 пациентам (45 %) на третьи сутки, 2 пациентам (6 %) ввиду большого объема резецированной ткани уретральный катетер удален на 4-е сутки. У всех пациентов (100 %) восстановилось самостоятельное мочеиспускание. В группе пациентов прооперированных по стандартной методике уретральный катетер удален 18 пациентам (45 %) на 2-е сутки после операции, 20 пациентам (50 %) на третьи сутки, 1 пациенту (2,5 %) на 4-е сутки. И у одного пациента (2,5 %) после удаления уретрального катетера на 2-е сутки развилась острая задержка мочи, что потребовало повторной катетеризации и удержания уретрального катетера до 5 суток. В контрольной группе так же у 100 % пациентов самостоятельное мочеиспускание было восстановлено. Объективные показатели мочеиспускания, исследованные методом урофлоуметрии, представлены в табл. 3, графиках 3, 4.

Таблица 3

Показатели урофлоуметрии после оперативного лечения

	1-я группа Плазменная абляция ПЖ	2-я группа Стандартная ТУРп	
Q среднее / average flow	$15,1 \pm 1,6$ мл/с	$13,8 \pm 1,4$ мл/с	$p > 0,05$
Q максимальная / max flow	$37,4 \pm 1,9$ мл/с	$35,9 \pm 1,3$ мл/с	$p > 0,05$

Как видно из представленных графиков скоростные показатели мочеиспускания пациентов после оперативного лечения были значительно лучше, несмотря на ранний послеоперационный период, в обеих группах. В группе трансуретральной резекции с применением высокочастотной холодной плазмы скоростные показате-



тели мочеиспускания выглядят несколько лучше, однако отличия не достоверны $p > 0,05$. Из анализа имеющихся данных, можно сказать, что метод трансуретальной резекции предстательной железы с применением управляемой высокочастотной холодной плазмы, дает лучшие результаты лечения в части скоростных показателей мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде, что связано с меньшей степенью отека тканей, ввиду их меньшей термической травматизации.

Объем остаточной мочи в послеоперационном периоде у всех пациентов (100 %) 1 группы был менее 50 мл. Во 2-й группе объем остаточной мочи в послеоперационном периоде был так же менее или равен 50 мл, что укладывается в рамки нормальных значений. Достоверных различий по этому показателю в группах не было выявлено.



График 3. Средняя скорость потока мочи у пациентов до и после оперативного лечения в обеих группах

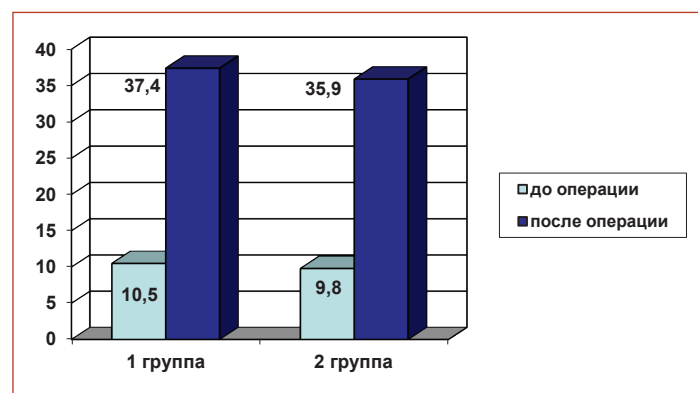


График 4. Максимальная скорость потока мочи у пациентов до и после оперативного лечения по группам

Выводы

По результатам проведенного клинического исследования были сделаны следующие выводы:

Применение управляемой холодной плазмы позволяет добиться снижения интраоперационной и послеоперационной кровопотери при обширных травматичных операциях, за счет тщательного регулируемого гемостаза.

Применение управляемой холодной плазмы снижает послеоперационный отек тканей, за счет меньшей тепловой травматизации, что отражается в скоростных показателях мочеиспускания в ранний послеоперационный период. Однако эти отличия не достоверны в сравнении с контрольной группой. И в качестве мочеиспускания по суммарному баллу шкалы IPSS, отличия достоверны.

Обеззараживание операционного поля пероксидом водорода, выделяющимся при горении электролитной плазмы в физиологическом растворе, омывающем плазменный электрод, позволяет минимизировать гнойно-септический осложнения в раннем послеоперационном периоде.

Применение управляемой холодной плазмы позволяет осуществить бескровное хирургическое удаление массивных объемов тканей за счет одновременного лигирования (точнее коагуляции) мелких (до двух миллиметров) кровеносных сосудов.

Применение управляемой холодной плазмы за счет меньшей тепловой травматизации позволяет сократить послеоперационное пребывание пациента в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долецкий С.Я., Дабкип Р.П., Леюшкип А.И. Высокочастотная электрохирургия. М.: Медицина, 1980. 198 с.
2. Woloszko J., Gilbride C. Coblation technology: Plasma meditation ablation for otolaryngology applications // Rep. Arthro Care Corp. Sannvale. CA 940 886.2001. Pp. 102.
3. Woloszko J., Kenneth R., Brown G. Plasma characteristics of repetitivity-pulsed electrical discharges in saline solutions used for surgical procedures // IEE Transactions on Plasma Science. 2001. Vol. 30. No. 2. Pp. 1376–1383.
4. Патель А., Адшед Ж. Биполярная TURP: первый мультицентровый опыт нового подхода с использованием технологии коагуляции // J. Endourology. 2003. Vol. 17. No. 1. P. A190.
5. Voyles S.R., Tucker R.D. Essentials of Monopolar Electrosurgery. Electrosurgical Concepts. USA, 1992.
6. Pitzer K.S. Thermodynamics of sodium chloride in steam // J. Phys. Chem. 1983. Vol. 87. Pp. 1120–1125.
7. Cherrington B.E. Gaseous Electronics and Gas Laser. Oxford, N.Y. Pergamon Press, 1982.
8. Schiller J., Arnhold J., Schwinn J. et al. Reactivity of cartilage and selected carbohydrates with hydroxyl radicals // Free Rad. Res. 1998. Vol. 28. Pp. 215–228.
9. Garrison W.M. Reaction mechanisms in the radiolysis of peptides, polypeptides, and proteins // Chem. Rev. 1987. Vol. 87. Pp. 381–398.
10. Hawkins C.L., Davies M.J. Generation and propagation of radical reactions on proteins // Biochem. Biophys. Acta. 2001. Vol. 1504. Pp. 196–219.



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. 2, 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 30.11.2022.

Печать офсетная.

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

Заказ 1197. 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 30.11.2022.

Offset printing.

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

The order 1197. Circulation is 2000 pieces.

