

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**Кафедра дерматовенерологии**



**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ  
ПРИДАТКОВ КОЖИ.**

Учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического,  
стоматологического и медико-профилактического факультетов.

г. Краснодар, 2020 г.

УДК 616.5:07-08  
ББК 55.8  
А43

Составители:

сотрудники кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России:  
зав. кафедрой, д.м.н., профессор Тлиш М.М., доценты: к.м.н. Кузнецова Т.Г.,  
к.м.н. Наатыж Ж.Ю., ассистенты: к.м.н. Сорокина Н.В., Осмоловская П.С., Шавилова М.Е.

**«Актуальные проблемы диагностики и лечения болезней придатков кожи»:**  
учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического,  
стоматологического и медико-профилактического факультетов – Краснодар: ФГБОУ ВО  
КубГМУ Минздрава России, 2020. – с.

Рецензенты:

1. Зав. кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК  
и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, профессор, д.м.н. **Пономарева А.И.**

2. Зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства  
здравоохранения России, профессор, д.м.н. **Елисеева Л.Н.**

Учебно-методическое пособие «Актуальные проблемы диагностики и лечения  
болезней придатков кожи» составлено на основе учебной программы 2020г. для  
студентов лечебного, педиатрического, стоматологического и медико-профилактического  
факультетов по дисциплине дерматовенерология.

Рекомендовано к изданию ЦМС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
протокол № 16 от «17» декабря 2020г.

УДК 616.5:07-08  
ББК 55.8

Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Сорокина Н.В., Осмоловская П.С., Шавилова М.Е.

## Оглавление

<i>ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ</i> .....	5
<i>ПРЕДИСЛОВИЕ</i> .....	6
<i>ВВЕДЕНИЕ</i> .....	7
<i>Глава 1. АКНЕ: ИННОВАЦИИ В НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ</i> .....	9
Этиология и патогенез акне .....	9
Классификация акне .....	11
Дифференциальная диагностика акне .....	13
Лечение акне .....	17
Научное исследование 1 .....	20
Изотретионин в терапии акне .....	25
Акне у детей и подростков .....	31
Научное исследование 2 .....	32
<i>Глава 2. РОЗАЦЕА: СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ</i> .....	35
Этиология и патогенез .....	35
Классификация .....	38
Дифференциальная диагностика .....	39
Диагностические критерии розацеа .....	40
Лечение .....	40
<i>Глава 3. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗОМ СТОП</i> .....	45
Этиология и эпидемиология .....	45
Клинические типы поражения ногтевой пластинки .....	48
Классификация онихомикозов (А.М. Ариевич - 1967 г.) .....	49
Клиническое течение онихомикозов стоп в Краснодарском крае .....	50
Современные методы лечения онихомикозов .....	53
Классификация антимикотических препаратов .....	54
Физиотерапия в лечении онихомикозов .....	55
Научное исследование .....	56
<i>Глава 4. ДИФФУЗНАЯ АЛОПЕЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ</i> .....	71
Классификация алопеций .....	71
Диффузная алопеция .....	71
Причины диффузной анагеновой алопеции .....	72

Причины диффузной телогеновой алопеции.....	72
Дифференциальный диагноз .....	73
Диагностика. ....	74
Лечение.....	75
Контрольные тестовые задания .....	90
ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ТЕСТАМ.....	92
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	93
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

### ***ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ***

- ДФ - демодекозный фолликулит  
ГОФ - грамотрицательный фолликулит  
ДИА - дерматологический индекс акне  
ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни  
ИТ – изотретиноин  
АППГ - абсцедирующий подрывающий перифолликулит Гоффмана  
МАО – моноаминоксидаза  
ТВУТ - стабильность прекорнеальной слезной пленки  
TLR - толл-подобные рецепторы  
ПП - папуло-пустулы  
АА - андрогенетическая алопеция  
КОК - комбинированные оральные контрацептивы  
БПО - бензоил-пероксид  
ТР - топические ретиноиды  
ТА - топические антибиотики

## **ПРЕДИСЛОВИЕ**

### **Цели изучения учебно-методического пособия:**

Сформировать у студентов необходимый объем базовых системных знаний по вопросам патогенеза, классификации и диагностики заболеваний пилосеборейного и ногтевого комплексов, современных методов лечения для создания представления, знания, умения и навыков на основе содержания раздела, а также создать целостное отношение к приобретенным знаниям и умениям.

Учебно-методическое пособие «Актуальные проблемы диагностики и лечения болезней придатков кожи» содержит следующие разделы:

Глава 1. АКНЕ: ИННОВАЦИИ В НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ

Глава 2. РОЗАЦЕА: СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ.

Глава 3. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗОМ СТОП.

Глава 4. ДИФFUЗНАЯ АЛОПЕЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Освящены основные разделы, включающие этиопатогенез, классификации, клиническое течение и современные данные о методах диагностики и лечения заболеваний придатков кожи. Представлены научные исследования на базе кафедры дерматовенерологии с подробным описанием интересных клинических случаев. Акцентировано внимание на актуальных вопросах терапии с описанием основных групп препаратов, используемых в настоящее время для лечения дерматологических больных.

Данное методическое пособие создано на основе клинических рекомендаций и собственного клинического опыта диагностики и лечения пациентов с акне, розацеа, онихомикозом стоп и алопецией. Содержит наиболее современные данные относительно возможностей использования новых препаратов, рутинное применение которых в настоящее время ограничено в связи с недостаточным количеством русскоязычных классических монографий, учебных пособий и периодических изданий, посвященных этой группе препаратов.

**Студенты медицинских ВУЗов должны получить и самостоятельно использовать приобретенные знания:**

- о современных представлениях этиопатогенеза и классификации акне и акнеформных дерматозов;
- об основных принципах и методах терапии заболеваний придатков кожи, в том числе - особенностях лечения акне системными и топическими ретиноидами;
- об успешно разработанных методах наружной терапии розацеа;
- о новых запатентованных возможностях комбинированной терапии онихомикозов стоп и об эффективных способах диагностики и лечения алопеции.

**Студенты медицинских ВУЗов должны самостоятельно использовать приобретенные умения и навыки:**

- выписка рецептов на основные лекарственные формы, используемые для лечения заболеваний придатков кожи.

– оценка и способность предположить возможные проявления нежелательного побочного действия препаратов применяемых при акне.

Учебно-методическое пособие рекомендуется для студентов лечебного, педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов

## **ВВЕДЕНИЕ**

Одной из важных задач современной дерматологии является необходимость разработки эффективных средств борьбы с болезнями кожи, которые требуют длительного лечения и сильно снижают качество жизни пациентов.

С позиций современной дерматологии заболевания придатков кожи являются наиболее распространёнными. Среди них основная часть принадлежит заболеваниям сально-фолликулярного аппарата и патологии со стороны ногтевого комплекса. В данной группе отечественные авторы выделяют заболевания, имеющие сходные этиопатогенетические и клинические проявления, к ним относятся акне и розацеа. Общим для этих заболеваний является поражение сально-волосяного аппарата, преимущественно кожи лица, с проявлением в виде эритемы, папуло-пустулезных высыпаний и различных поствоспалительных дефектов.

Акне (*acne vulgaris*, акне) - это хроническое заболевание кожи, возникающее в результате гиперпродукции и дисбаланса липидов секрета сальных желез, характеризующееся размножением бактерий и развитием воспаления. М.А. Самгин и др. установили, что пусковым моментом при акне является генетически обусловленная гиперандрогения или повышенная чувствительность себоцитов к производным тестостерона. Основным инфекционным агентом при акне является *Propionibacterium acnes*, продукты жизнедеятельности, которой приводят местному лимфоцитарному иммунному ответу с последующей активацией системы комплемента. Так же при исследовании микрофлоры кожи у пациентов с акне обнаружили превалирование липидозависимых грибов рода *Malassezia*, грамположительной кокковой флоры и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в связи с чем можно судить об их этиологической значимости и связи между степенью обсемененности и тяжестью угревой болезни. Согласно современным представлениям розацеа является результатом нарушения регуляции тонуса сосудов в зоне иннервации тройничного нерва. Ряд авторов как одну из причин розацеа и отягощающий фактор течения акне выделили инфицированность клещами рода *Demodex*. Предполагают, что клещи *Demodex* могут существовать на коже, не вызывая патологических изменений либо вызывать развитие дерматоза или отягощать течение фоновых заболеваний (акне, розацеа). Акне развивается почти у 90% населения в пубертатном возрасте и несмотря на многочисленные исследования этой проблемы лечение больных в ряде случаев оказывается малоэффективным.. Одной из причин этого может быть недостаточный учет косметологических аспектов изменений кожи при данном заболевании. Основными патогенетическими направлениями терапии являются: нормализация секреции кожного сала и процесса ороговения, снижение количества *Propionibacterium acnes*, а также предотвращение появления косметических дефектов и, как следствие, улучшение психологического статуса.

Грибковая инфекция ногтей (онихомикоз) так же относится к одному из наиболее распространенных заболеваний, составляя среди взрослого населения во всех странах от 3 до 26,0%. Отмечено, что каждые 10 лет число пациентов с данной патологией

увеличивается в среднем в 2,5 раза. В России, по разным оценкам, количество больных онихомикозами достигает 15 млн человек, при этом заболеваемость выше среди мужчин

Отсутствие выраженной клинической симптоматики и медленное прогрессирование болезни обуславливают длительное существование очага инфекции. Нелеченые больные являются постоянным источником заражения для окружающих. Онихомикозы снижают качество жизни пациентов, приводя к выраженным косметическим дефектам ногтевой пластины, часто сопровождаются зудом и болевыми ощущениями. Патогенетически оправданным в лечении онихомикозов стоп следует считать применение комплексных способов терапии, сочетающих в себе фунгицидное действие, возможности коррекции вызванных микотическим процессом микроциркуляторных и гипоксических изменений ногтевого ложа, а также способствующих ускорению роста ногтя. Важной остается проблема выбора методов диагностики онихомикозов. В нашей стране чаще всего используются микроскопическое и культуральное исследования. Микроскопия обладает высокой чувствительностью, но не позволяет идентифицировать возбудителя. По данным отечественных и зарубежных исследователей, чувствительность культурального метода составляет всего 30–50%. В последние годы в клиническую практику активно внедряется ПЦР-диагностика *Tr. rubrum* и *Tr. mentagrophytes var. interdigitale*. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью, но на данный момент доступен не во всех лечебно-профилактических учреждениях.

Так же всё более значимой проблемой в дерматологии и современной эстетической медицине становится алопеция – патологическое полное или частичное выпадение волос на голове, лице и/или на других участках тела, возникающее вследствие повреждения волосяного фолликула. Актуальность проблемы алопеции заключается в ее большой распространенности среди населения, особенно лиц молодого возраста, около 10% от всего контингента лиц с дерматологическими проблемами предъявляют жалобы на выпадение волос, часто отмечается прогрессирующее течение, а при длительном течении и формировании психологической дезадаптации. Кроме того, отмечается повышение требований к внешнему виду как фактору, играющему важную роль в обществе. По данным ряда авторов из всех видов алопеций около 40% приходится на андрогенную алопецию, 30% на гнездную, 20% случаи телогенового выпадения волос, реже встречаются рубцовые алопеции (10%), трихотилломания и различные дистрофии стержня волоса.

### ***Глава 1. АКНЕ: ИННОВАЦИИ В НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ***

Акне (acne vulgaris) – распространенное полиморфное мультифакториальное воспалительное заболевание pilosebaceousного комплекса, имеющее разнообразные клинические формы. Страдают им, по данным отечественных и зарубежных исследователей, от 65,0 до 95,0% подростков и лиц молодого возраста.

В последнее время некоторые исследователи отмечают тенденцию к «взрослению» акне и указывают на то, что данной нозологией болеют около 85% молодых людей в возрасте 12—24 лет, но у 12% женщин и 3% мужчин заболевание длится в среднем до 44 лет. Acne vulgaris характеризуется прогрессирующим течением, поражается главным образом кожа лица. Последствия разрешившегося акне могут выражаться в виде рубцов и персистирующей гиперпигментации, которые трудно поддаются лечению, что отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние пациентов. Нозогенных психоэмоциональных расстройств преимущественно депрессивного ряда формируются примерно у 1/2 пациентов, протекающих по астено-тревожному и тревожному типам и резко снижает качество жизни больных. Степень выраженности нозогенных реакций при данном заболевании зачастую не соответствует тяжести кожного процесса.

#### ***Этиология и патогенез акне***

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные этому заболеванию, до сих пор нет полной ясности в вопросах его этиологии и патогенеза. Большинство исследователей сходятся во мнении, что к возникновению акне приводит взаимодействие четырех основных факторов:

1

- Гиперстимуляция функции сальных желез: андрогенами (свободный тестостерон и дигидроэпиандростерон, андростендион) или повышенной чувствительностью к ним сальных желез, что сопровождается увеличением продукции и изменением состава кожного сала

2

- Гиперкератоз в области выводных протоков сальных желез, приводящий к закупорке сальных желез и нарушению эвакуации их содержимого

3

- Проплиферация нормальной микрофлоры в сальноволосяных фолликулах, особенно *Propionibacterium acnes*

4

- Воспаление

В развитии акне не исключена роль и генетических факторов, о чем свидетельствуют высокая частота патологии у близнецов и семейные случаи конглобатных акне. Однако вследствие высокой заболеваемости угревой болезнью в популяции вообще достоверные выводы о типе наследования сделать сложно.

Иммунному механизму в развитии акне долгое время отводилась второстепенная роль, так как первичным этапом патогенеза считали формирование открытых и закрытых микрокомедонов. Однако более поздние работы показали, что некоторые иммунные изменения возникают задолго до начала образования комедона. Исследуя множество образцов биопсийного материала, авторы доказали, что экспрессия cd4+ и интерлейкина-1 в биоптатах кожи больных акне повышается задолго до начала гиперкератоза. Это позволило предположить возможность инициации *P. acnes* выработки цитокинов через активацию toll-подобных рецепторов 2-го типа, которые в большом количестве обнаруживаются на мембранах лейкоцитов в сосудах вокруг фолликула. Добавление суспензии *P. acnes* к этим клеткам приводит к связыванию бактерий с рецепторами и соответственно к активации генов, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1, -8 и -12. Провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-8, в свою очередь способствуют миграции воспалительных клеток и стимулируют формирование фолликулярного гиперкератоза. Важность иммунных механизмов при акне подчеркивает и тот факт, что уровень колонизации *P. acnes* не влияет на степень тяжести заболевания.

Фолликулярный гиперкератоз при угревой болезни является следствием иммунного ответа и обусловлен ультраструктурными изменениями кератиноцитов, т.е. изменениями кератиносом, клеточных стенок, содержания липидов и межклеточного вещества, а также ускоренным делением кератиноцитов. Все эти изменения происходят в верхней части фолликула и приводят к расширению нижней его части. При разрыве нижней части фолликула в ответ на выделение кератина и секрета сальных желез начинает работать иммунный механизм.

В патогенезе акне остается еще много нерешенных вопросов. Так, в настоящее время определен ряд противомикробных белков, защищающих кожу от инфицирования бактериями и грибами, среди которых следует упомянуть дефензины, кателицидин,

гранулизин. Однако роль этих антимикробных пептидов в развитии угревой болезни изучена недостаточно. Отдельными авторами было показано, что при акне содержание дефензина-2 в сальных железах снижается, что, вероятно, ослабляет защиту кожи.

Тип акне, который впоследствии возникает у пациента, зависит от воспалительного ответа. Так, если в очаге поражения скапливаются нейтрофилы, развивается гнойная пустула, если доминируют Т-хелперы и гигантские клетки, то процесс клинически проявляется папулами, узлами и кистами. Тип иммунного ответа влияет и на развитие рубцов: чем дольше длится воспалительный процесс, тем более вероятно образование рубцов.

Факторы, отягощающие течение акне, делятся на эндогенные и экзогенные.

К эндогенным факторам относятся: хронические локальные инфекции (гомотоксины), патология ЖКТ и гепато-билиарной зоны (нередко субклиническая), паразитозы (лямблиоз, описторхоз, амебиаз), эндокринопатии, иммунные нарушения.

К экзогенным факторам относятся: характер питания, контакт с агрессивными веществами, прием медикаментов, климат, косметика, вредные привычки.

Стресс также оказывает негативное влияние на течение акне. Выработка нейромедиаторов (субстанция Р) стимулирует дифференцировку и деление себоцитов и выделение кожного сала. В комбинированной и жирной коже больше нервных волокон, способных секретировать субстанцию Р.

Ультрафиолет оказывает отсроченное камедоногенное действие, снижает местную иммунную защиту и вызывает обострение у 8-10% больных акне.

Легкие углеводы повышают концентрацию инсулина, вследствие чего повышается содержание андрогенов в плазме крови, что вызывает гиперсекрецию кожного сала.

Курение усиливает комедональные акне. Кроме того, никотин усиливает продукцию кожного сала и снижает уровень витамина Е (антиоксидант).

Выделяют препараты, ухудшающие течение акне. Они делятся на гормональные (даназол, гормональные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, анаболические стероиды, гонадотропины, преднизолон) и негормональные (азатиоприн, бромиды, цианкобаламин, дисульфуром, препараты золота, препараты гидантоина, иодиды, препараты лития, мапротилин, хинидин, хинин, рифампицин (рифампин), тиоурацил).

#### Классификация акне

Существует более 25 методов (индексов) оценки степени тяжести угревой болезни. Для практического применения наиболее удобна классификация, предложенная Американской академией дерматологии, в модификации отечественных дерматологов:



I степень	• комедоны (открыты) 10 папул
II степень	• комедоны, папулы,
III степень	• комедоны, папулы 5 узлов
IV степень	• множественные бо кисты

Классификация акне (G.Plewig

et A.Kligman):

Юношеские угри (acne juveniles)

а) Комедоны (acne comedonica)

б) Папуло-пустулезные угри (acne papulopustulosa)

в) Узловато-кистозные угри (acne nodulocystica)

г) Шаровидные или нагроможденные угри (acne conglobata)

д) Молниеносные угри (acne fulminans)

Угри взрослых (acne adultorum)

а) Поздние угри (acne tarda) и MARSH-синдром

б) Инверсные угри (acne inversa, hidradenitis suppurativa)

в) «Bodybuilding acne»

г) Pyoderma faciale

Угри детского возраста (childhood acne)

а) Угри новорожденных (acne neonatorum)

б) Угри детей (acne infantum)

Угри, вызванные экзогенными причинами (acne venenata, cosmetic acne, contact acne)

Угри, вызванные механическими факторами (acne mechanica)

Акнеиформные высыпания

Инверсные акне:

- Суппуративный (рецидивирующий) гидраденит
- Абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит волосистой части головы Гоффмана (АППГ)
- Декальвирующий фолликулит

Суппуративный (рецидивирующий) гидраденит

### Акне у женщин.

Поздние акне чаще встречаются у женщин (в 18-26 лет).

Выделяют 3 варианта течения поздних акне:

1. Стойкие (персистирующие) акне – наблюдаются примерно у 80% женщин и характеризуются началом заболевания в подростковом периоде с постепенным переходом во взрослый возраст.

2. Акне с поздним началом – впервые появляются у женщин после 25 лет. Оба подтипа имеют сходные клинические признаки.

3. Рецидивирующие акне – развиваются у женщин, имевших в анамнезе акне в подростковом возрасте, разрешившиеся в течение нескольких лет.

Особенность клинической картины поздних акне – более выраженное воспаление при меньшем количестве первичных элементов: закрытых и открытых комедонов, устьях сально-волосяных фолликулов расширены. У взрослых женщин, как правило, наиболее часто поражена U-зона (щеки, вокруг рта и нижняя часть подбородка) Локализуются в U-зоне, не характерны комедоны, преобладают воспалительные элементы.

К триггерным факторам относятся: ультрафиолетовое облучение, повышение ЛПНП и ЛПОНП, характер питания, инсулинорезистентность (повышение инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови).

При проведении обследования женщин с акне следует учитывать системные признаки гиперандрогемии (нерегулярный менструальный цикл, гипертрофия клитора и изменение вторичных половых признаков), а также позднее менархе.

Резистентные к терапии формы акне могут свидетельствовать о наличии эндокринных расстройств (синдром поликистоза яичников, гиперплазия гипофиза или вирилизующие опухоли). Необходимо исключить и учесть другие симптомы эндокринных расстройств, такие как аменорея, гиперменорея, олигоменорея, бесплодие и метаболический синдром.

### Дифференциальная диагностика акне

Диагностика акне обычно не представляет трудностей, за исключением случаев, когда возникает необходимость провести дифференциальный диагноз между акнеформными дерматозами и акне.

Основные отличия акнеформных высыпаний от обыкновенных угрей и других форм акне: другая локализация, отсутствие связи с возрастом пациента, внезапное начало, мономорфность элементов, более позднее появление комедонов, провокация чаще всего экзогенными факторами.

## Основные показатели, используемые для дифференциального диагноза.

Характеристики	Обыкновенные угри	Акнеформные дерматозы
Основная мишень	Фолликул сальной железы	Любые типы фолликулов
Локализация	Лицо, туловище	Все области
Этиологические факторы	Гиперчувствительность клеток к андрогенам, <i>Propionibacterium acnes</i> , иммунный ответ	Лекарства, факторы диеты, инфекции, ультрафиолетовое облучение спектра А
Первичные элементы	Комедон	Папула, пустула
Вторичные элементы	Папула, пустула	Комедон
Клинические проявления	Полиморфизм элементов	Мономорфность элементов
Образования рубцов	Да	Минимальное
Начало	Медленное, с пубертатного периода	Внезапное, в любой возрастной группе
Течение	Регрессия около 20 лет и более	В зависимости от провоцирующего агента

Вариолоформные угри обычно наблюдаются у женщин 30–60 лет. Элементы локализуются на лице и верхней половине туловища. При этом часто сложно найти первичные элементы: обычно заметны уже эксфолиированные папулы, характерный симптом таких угрей — формирующиеся осподобные рубцы. Этиология заболевания неизвестна. Следует дифференцировать от узлового пруриго у пациентов с атопией, а также от акне.

Фолликулит, индуцированный *S. aureus*, проявляется внезапно в виде поверхностных фолликулярных пустул на лице. Высыпания обычно локализуются на латеральных областях щек, подбородке и височных участках лба. Фолликулит, индуцированный *S. epidermidis*, характеризуется длительно персистирующими папулами или поверхностными пустулами, которые чаще всего локализуются в области подбородка и шеи. При этом гистологически обнаруживают воспаление верхнего отдела фолликулов терминальных и пушковых волос. Высыпания обычно наблюдаются у мужчин, но могут отмечаться и у женщин с выраженным волосяным покровом. Заболевание с трудом поддается лечению, поскольку *S. epidermidis* представляет собой комменсальную флору, то есть микроорганизм, как правило, сосуществующий с человеческим организмом, не причиняя ему вреда.

Фолликулит, индуцированный кожным клещом *Demodex folliculorum* или демодекозный фолликулит (ДФ) возникает редко. Некоторые клиницисты вообще отрицают его существование. Тем не менее часть авторов считает, что в основе ДФ лежит чрезмерно быстрый рост количества этих сапрофитов в фолликулах на лице. Наиболее часто клещ локализуется в областях кожи, где отсутствуют терминальные волосы, например, на лбу, носу и щеках. Заболевание обычно развивается у людей 50–80 лет. Один из предрасполагающих факторов ДФ — увеличенные фолликулярные каналы.

Типичные элементы — папуло-пустулы, которые могут сливаться и формировать мелкие бляшки. Нередко заболевание осложняется стафилококковой суперинфекцией. Разрушение фолликулов может также стать причиной гранулематозных реакций. Высыпания, локализующиеся близко к нижним векам, нередко провоцируют демодикозный блефарит.

Микотический фолликулит — редкий тип фолликулита, вызванный дрожжами *Candida* или *Tinea*. Клинически напоминает спровоцированный *S. epidermidis* фолликулит, он чаще наблюдается у молодых людей, при этом высыпания отличаются асимметричным расположением на лице.

Питироспоральный фолликулит проявляется акнеформными высыпаниями на верхней половине туловища. В отличие от угрей, эти элементы в виде папул или, реже, поверхностных пустул располагаются на эритематозном основании.

Питироспоральный фолликулит — диагноз, основанный на клинической картине и обнаружении в фолликулах большого количества дрожжей *Pityrosporum* (*Malassezia furfur*). Однако следует иметь в виду, что значительное содержание *M. furfur* встречается в 75 % нормальных фолликулов, расположенных на здоровой коже спины. Поэтому считать *M. furfur* единственной причиной фолликулита будет не совсем правильно. В его основе может также лежать изменение микроокружения фолликула, которое начинает способствовать продуцированию микроорганизмами патогенных факторов.

Грамотрицательный фолликулит (ГОФ) - нечастое, но с трудом поддающееся лечению осложнение, возникающее в результате длительного приема антибиотиков. Связь с продолжительной, прежде всего пероральной, антибиотикотерапией обусловлена двумя факторами. Во-первых, антибиотики значительно изменяют нормальную популяцию микробов в фолликуле, в частности они резко снижают количество грамположительных кокков и аэробных дифтероидных бактерий, тем самым стимулируя быструю пролиферацию грамотрицательных бактерий. Во-вторых, длительный прием антибиотиков способствует росту устойчивых к ним штаммов бактерий, в том числе грамотрицательных. Последние начинают активно размножаться и диссеминируют из носовой полости на кожу, где колонизируют фолликулы. Следует отметить, что в нормальных фолликулах нет грамотрицательных бактерий, - они присутствуют только в патологически измененных фолликулах. Возможно, что в колонизации фолликулов грамотрицательными бактериями определенную роль также играют генетически детерминированные факторы хозяина. Клинически у 80 % пациентов с ГОФ наблюдается образование поверхностных пустул, а в остальных случаях — глубокие узлы и пустулы. Несмотря на то, что высыпания могут распространяться на большие участки кожи, в большинстве случаев (примерно у 80 % пациентов) они локализуются в области от ноздрей до подбородка и щек. Достаточно редко в процесс вовлекается туловище, еще реже — волосистая часть головы. Возможность развития ГОФ у пациентов с акне необходимо учитывать прежде всего в тех случаях, когда прием антибиотика ведет к внезапным вспышкам пустулезных/узловых высыпаний или когда отмечается резистентность к проводимой терапии. Тогда ГОФ станет одной из основных причин «клинически резистентных» угрей. Другим важным симптомом ГОФ является монотипность элементов, что обычно не характерно для акне. Поэтому возникновение монотипных пустул у пациентов с акне, получающих антибиотики, — это сигнал ГОФ.

При подозрении на ГОФ необходимо взять содержимое пустулы и направить на культуральное исследование. Подтверждением диагноза будет обнаружение энтеробактерий *Escherichia*, *Klebsiella*, *Serratia*, которые относят к лактозоферментирующим грамотрицательным палочкам, а также *Pseudomonas* и разновидностей *Proteus*. Последние нередко высевают из глубоких узловых высыпаний.

Интересно отметить, что у пациентов с ГОФ грамотрицательные бактерии также высеваются из семенной жидкости. Значение этого факта не выяснено.

Кроме содержимого пустул, на эти бактерии также исследуют мазки из носа. После идентификации микроорганизмов приступают к терапии. Следует иметь в виду, что эти бактерии не поддаются 100 % уничтожению.

Периоральный дерматит в основном поражает женщин 23–40 лет. Появляющиеся зудящие воспалительные папулы и пустулы отличаются мономорфностью и небольшими размерами. Высыпания обычно локализуются вокруг рта, реже — вокруг носа и глаз. Комедоны отсутствуют. Примерно у 50 % пациентов с периоральным дерматитом в анамнезе имеется атопический дерматит или экзема.

Плоские бородавки иногда напоминают угри. Обычно плоские бородавки представляют собой поверхностные, телесного или слегка коричневатого цвета плоские высыпания 2–4 мм в диаметре. Отсутствие воспаления или открытых комедонов свидетельствует против постановки диагноза «акне».

Розацеа - широко распространенный дерматоз у людей 30–60 лет, особенно имеющих I–II тип светочувствительности кожи по шкале Фитцпатрика. Заболевание чаще поражает женщин, чем мужчин. Розацеа — хроническое заболевание сальных желез и волосяных фолликулов кожи лица в сочетании с повышенной чувствительностью капилляров дермы к теплу. Дерматоз локализуется, как правило, на лице и характеризуется симметрично расположенными телеангиэктазиями в центре лица, эритемой, папулами, пустулами и, в тяжелых случаях, узлами. В отличие от акне, при розацеа отсутствуют комедоны и себорея, а высыпания не связаны с фолликулами. У некоторых пациентов в процесс также вовлекаются верхние отделы спины и груди.

Иногда у пациентов, прежде всего молодых людей, проявления розацеа могут сочетаться с акне. В отдельных случаях у больных с розацеа развивается блефароконъюнктивит, эписклерит и персистирующий отек, локализующийся на щеках и области переносицы. Отек, вероятно, вызывается патологией лимфатических сосудов. На последней стадии болезни могут развиваться ринофима, метофима, блефарофима, отофима, гнатофима, представляющие собой утолщение мягких тканей носа, лба, век, мочки уха, подбородка, обусловленное диффузной гиперплазией сальных желез, отеком, разрастанием соединительной ткани. Персистирующая эритема и отек при розацеа предполагают участие в патогенезе заболевания нарушения работы сосудов. Жаркий климат, воздействие солнца, горячая пища, горячие и спиртные напитки могут усиливать клинические проявления болезни. Заболевание нередко характеризуется потерей дермального коллагена, что, вероятно, вносит вклад в развитие телеангиэктазий. Для профилактики частых рецидивов рекомендуют избегать приема алкогольных напитков, горячей пищи и пряностей. Ринофима и ее разновидности при железистой форме хорошо поддаются лечению системным изотретиноином, в то время как в случае фиброзной и фиброзно-ангиэктатической формами в качестве метода лечения обычно выбирают дермабразию и/или СО<sub>2</sub>-лазер. Телеангиэктазии хорошо поддаются лечению сосудистыми лазерами.

Фульминантная розацеа — редкий дерматоз, обычно поражающий женщин, главным образом в возрасте 20–40 лет. Заболевание начинается внезапно, с появления на лице выраженной эритемы, на фоне которой быстро образуются папулы и пустулы, реже глубокие узлы и синусные тракты. Высыпания имеют тенденцию локализоваться в центре лица, поражая лоб, параназальные, скуловые области и подбородок. Реже в процесс вовлекаются латеральные области лица и нос, а еще реже - шея, спина, грудь или плечи. Локальная форма фульминантной розацеа характеризуется поражением отдельных областей лица, таких как подбородок или щеки. Вероятно, эта форма представляет

раннюю стадию заболевания. В отличие от фульминантных угрей, системные поражения при фульминантной розацеа встречаются крайне редко (иногда отмечаются повышенная утомляемость, потеря массы тела, лейкоцитоз и высокая СОЭ).

Себорейный дерматит проявляется сухостью кожи и эритематозными чешуйчатыми папулами, нередко локализованными в носогубных складках и на лбу. При этом у пациентов отсутствуют угревые элементы. В анамнезе у таких пациентов нередко отмечаются астма, экзема или сенная лихорадка (могут присутствовать псориазоподобные высыпания). Похожие высыпания могут присутствовать на верхней половине груди, плечах, подмышечных впадинах, в паховой области и волосистой части головы. Нередко кожа чрезмерно обсеменена *Pityrosporum ovale*. У пациентов с себорейным дерматитом необходимо исключить ВИЧ-инфекцию.

Сикоз клинически проявляется в виде красных или коричневых папулопустул в области бороды, которые имеют хроническое течение и время от времени трансформируются в гипертрофические рубцы. Пероральные и наружные антибиотики, наружные стероиды и пероральный изотретиноин практически не приводят к существенному улучшению.

Эксориированные угри. Суть заболевания заключается в том, что появление 1–2 мелких угревых элементов вызывает у пациента неадекватную психическую реакцию. Угри весьма специфичны для молодых женщин и почти всегда наблюдаются на лице. Клинически высыпания представляют собой мельчайшие папулы со следами эксориаций, покрытые корочками. У некоторых пациентов присутствует выраженная поствоспалительная пигментация. Дифференцировать эксориированные угри и истинные невротические эксориации (артифициальный дерматит) очень трудно, особенно если последний локализуется только на лице. К тому же практически все пациенты с эксориированными угрями имеют те или иные психические нарушения, особенно такие как навязчивые состояния или депрессия. Многие психиатры расценивают эксориации как защитную реакцию на отрицательные эмоции. Сбор анамнеза у таких женщин занимает очень много времени, так как они имеют чрезвычайно искаженное мнение о собственной внешности (дисморфофобию).

Лекарственные (ятрогенные) угри. Появление угрей можно ускорить или аггравировать отдельными лекарствами. Так как сальные железы человека находятся под контролем андрогенов, тестостерон может провоцировать новое обострение или утяжелять течение акне. Таким же эффектом могут обладать и препараты, стимулирующие выработку тестостерона, например гонадотропины, которые принимают при определенных заболеваниях гипофиза.

Еще один вид препаратов с маскулинизирующим эффектом - анаболические стероиды. Эти гормоны также резко увеличивают продукцию кожного сала. Популярность анаболических стероидов среди спортсменов, прежде всего тяжелоатлетов и бодибилдеров, привела к тому, что эти препараты стали одной из наиболее частых причин появления лекарственных угрей. Наиболее типичная клиническая картина анаболического стероидного акне - очень тяжело протекающие нодулокистозные угри на туловище. Такая же проблема возникает при лечении анаболическими стероидами женщин с наследственным ангиоотечком.

### Лечение акне

Несмотря на активное изучение причин и механизмов развития вульгарных угрей, лечение заболевания по-прежнему представляет определенные сложности. Лечение акне невозможно представить без наружной терапии с использованием препаратов, действующих на основные патогенетические звенья заболевания. Выбор методов лечения

акне зависит от адекватной клинической оценки степени тяжести заболевания, характера высыпаний, типа кожи, наличия сопутствующей патологии, возраста пациента. (Табл.2) Топическая терапия назначается всем больным независимо от степени тяжести заболевания. Для лечения пациентов с легкой и средней степенью акне препаратами выбора являются топические ретиноиды, которые обладают себостатическим и противовоспалительным свойствами. Выраженная комедонолитическая активность и антикомедогенный эффект обусловлены их способностью регулировать процессы кератинизации и десквамации эпителия за счет воздействия на фолликулярный гиперкератоз.

Таблица 2  
Основные группы препаратов для лечения акне

Системное лечение	Наружное лечение
Антибактериальные препараты Системные ретиноиды Антиандрогены Системные глюкокортикостероиды	Топические ретиноиды Бензоила пероксид Азелаиновая кислота Антибактериальные препараты Комбинированные препараты

Таблица 2  
Схема лечения вульгарных угрей в зависимости от степени тяжести

	Легкая степень		Умеренная степень		Тяжелая степень
	Комедоны	Папулы/пустулы	Папулы/пустулы	Узлы	Конглобатные/фульминантные акне
Первая линия терапии	Наружные ретиноиды	Бензоила пероксид наружный антибиотик. Наружные ретиноиды + наружные антимикробные средства	Перорально антибиотик + местно ретиноиды ± наружно бензоила пероксид. Наружные ретиноиды + бензоила пероксид ± наружные антибиотики	Перорально антибиотик + наружно ретиноиды ± бензоила пероксид	Перорально изотретиноин. Для фульминантных акне совместно с кортикостероидами внутрь коротким курсом

Вторая линия терапии	Альтернативные топические ретиноиды. Азелаиновая кислота. Салициловая кислота	Альтернативные топические ретиноиды и/или топические антимикробные средства. Азелаиновая кислота. Салициловая кислота. Наружно дапсон	Альтернативный антибиотик перорально + альтернативные наружные ретиноиды ± бензоила пероксид / азелаиновая кислота	Перорально изотретиноин. Альтернативный пероральный антибиотик + альтернативные наружные ретиноиды + бензоила пероксид / азелаиновая кислота	Перорально антибиотик(± высокая доза) + местные ретиноиды + бензоила пероксид Перорально дапсон
Дополнительно для женщин			Оральные контрацептивы/ антиандрогены	Оральные контрацептивы/ антиандрогены	Оральные контрацептивы/ антиандрогены
Процедуры	Экстракция (удаление) комедонов		Экстракция (удаление) комедонов	Экстракция (удаление) комедонов. Внутриочаговое введение кортикостероидов	Внутриочаговое введение кортикостероидов
При рефрактерности к лечению		Исключить грамотрицательный фолликулит	Исключить грамотрицательный фолликулит		
Поддерживающая терапия			Топические ретиноиды ± бензоила пероксид		

Данным требованиям может соответствовать средство для наружного применения Адаклин, действующим веществом которого является адапален – метаболит ретиноида. Обладает комедонолитическим и противовоспалительным действием, нормализует процессы кератинизации и эпидермальной дифференцировки.

Механизм действия адапалена основан на взаимодействии со специфическими рецепторами эпидермальных клеток кожи, в результате чего происходят снижение

«сцепленности» эпителиальных клеток в устье сально-волосяного фолликула и уменьшение предпосылок для образования микрокомедонов. Препарат оказывает противовоспалительное действие, воздействуя на факторы воспаления путем ингибирования миграции лейкоцитов в очаге воспаления и метаболизма арахидоновой кислоты.

#### Научное исследование 1

На кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ было проведено исследование, под наблюдением находились 30 пациентов с акне (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 14 до 42 лет, с длительностью заболевания от 2 до 10 лет.

#### Критерии включения в исследование:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте от 12 лет и старше
- больные с папуло-пустулезным акне легкой и средней степени тяжести;
- согласие пациента на участие в исследовании.

#### Критерии исключения из исследования:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте младше 12 лет
- больные тяжелыми папуло-пустулезными акне; узловатым акне умеренной и тяжелой степени, конглобатным акне
- отказ пациента или участие в других клинических исследованиях
- больные, получающие другие традиционные средства для лечения акне
- беременность и лактация
- наличие гиперчувствительности к компонентам препарата
- сопутствующие заболевания или острые состояния, способные повлиять на результаты настоящего исследования

#### Критерии вывода пациента из исследования:

- появление тяжелых побочных реакций, требующих отмены препарата
- отказ от продолжения проводимой терапии и/или участия в исследовании.

Перед началом исследования всем пациентам с помощью дерматологического индекса акне (ДИА) была определена тяжесть течения заболевания. Интерпретацию результатов проводили по следующим критериям: ДИА от 1 до 5 соответствовал легкой степени тяжести акне, от 6 до 10 – средней степени тяжести акне.

По степени тяжести пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 12 больных с легкой степенью тяжести акне, 2-я – 18 больных со средней степенью тяжести акне. Пациентам обеих групп проводилась наружная терапия кремом Адаклин. Топический ретиноид рекомендовано было наносить на очищенную и высушенную кожу лица, избегая попадания препарата на слизистые оболочки глаз и губ, один раз в сутки перед сном в течение 3 мес.

Для оценки терапевтической эффективности лекарственного препарата Адаклин крем всем больным проводился следующий диагностический алгоритм:

- ✓ регистрация субъективных жалоб;
- ✓ объективная оценка кожного патологического процесса с помощью ДИА, дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Оценка общей клинической эффективности терапии осуществлялась по завершении 3-месячного курса по следующим критериям:

- *клиническое выздоровление* – полное исчезновение первичных элементов сыпи на коже;
- *значительное улучшение* – разрешение высыпаний не менее чем на 70% по сравнению с исходными данными;
- *улучшение* – снижение выраженности патологического процесса (не менее чем на 25% по сравнению с исходными данными);
- *отсутствие эффекта* – снижение выраженности патологического процесса менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- *ухудшение* – отрицательная динамика со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием.

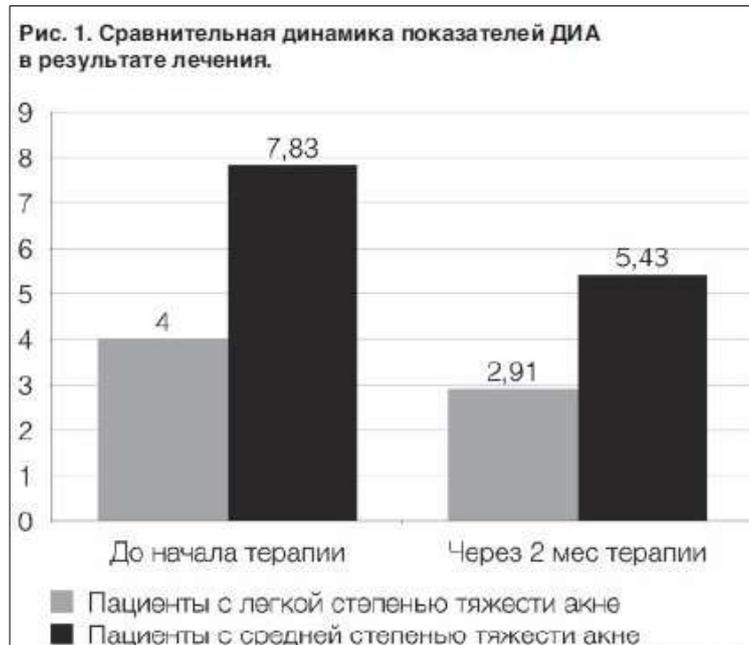
Переносимость препарата оценивалась по 5-балльной шкале:

- «отлично» – побочные реакции не отмечались;
- «хорошо» – наблюдались единичные случаи незначительных побочных эффектов, которые проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата;
- «удовлетворительно» – наблюдались множественные случаи нежелательных побочных реакций, которые требовали назначения дополнительной медикаментозной терапии, но не требовали отмены препарата;
- «неудовлетворительно» – развивались серьезные побочные реакции, оказывающие отрицательное влияние на состояние больного, требующие отмены препарата, дополнительных медикаментозных мероприятий и приводящие к прекращению участия больного в данном исследовании.

Оценка безопасности препарата проводилась в течение всего периода терапии и включала субъективные жалобы, объективные данные и клинико-лабораторные показатели (общий и биохимический анализ крови).

Все результаты, полученные до начала лечения, через 1 и 2 мес от начала терапии, после ее окончания заносили в индивидуальную регистрационную карту.

**Результаты и обсуждения.** На момент начала исследования легкая степень тяжести акне была диагностирована у 12 (40%) больных (средний балл ДИА составил 4,0) и средняя степень тяжести – у 18 (60%) человек (средний балл ДИА – 7,83). Проведенная наружная терапия способствовала положительной динамике показателей ДИА в обеих группах (рис. 1).



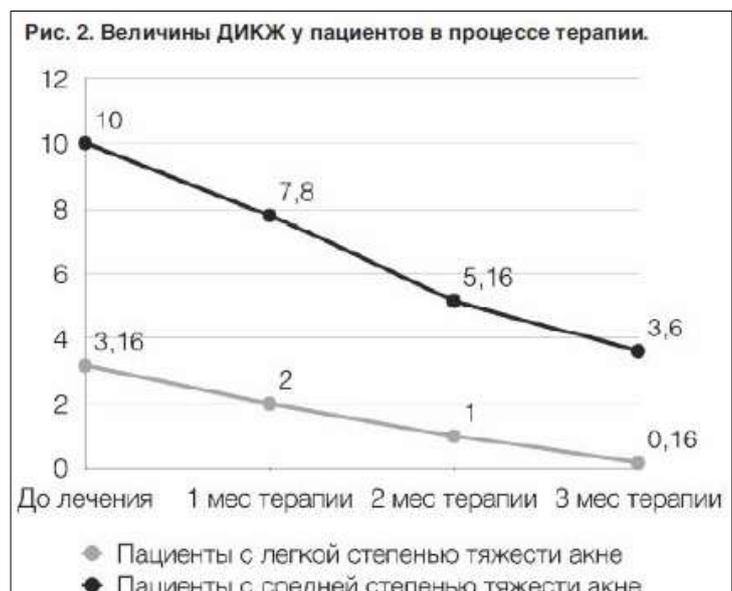
Через 2 мес. терапии значения ДИА у больных легкой степенью тяжести акне снизились на 27,25%, средней степенью тяжести – 30,53%. К окончанию периода лечения депрессия показателей ДИА составила у пациентов с легкой степенью 62,5%, со средней – 58,88%.

Величина ДИКЖ в 1-й группе до лечения составила 3,16, у больных 2-й группы – 10,00. На 30-й день терапии величина ДИКЖ у пациентов обеих групп снизилась незначительно до 2,0 и 7,8 соответственно. К концу 2-го месяца терапии показатель величины ДИКЖ в 1-й группе достиг 1,0, а во 2-й – 5,6. Более значимое улучшение качества жизни отмечалось к моменту окончания терапии в группе пациентов с легкой степенью тяжести акне – 0,16 (рис. 2).

Применение препарата Адаклин крем способствовало регрессу клинических проявлений, уменьшению площади и тяжести течения акне в обеих группах, о чем свидетельствует динамика показателей ДИА и ДИКЖ. В результате лечения у пациентов 1-й группы (с легкой степенью тяжести акне) клиническое выздоровление наступило в 2 (16,67%) случаях,

значительное улучшение – 7 (58,33%), улучшение – 3 (25%). Во 2-й группе (со средней

степенью тяжести акне) случаев регистрации клинического выздоровления у больных зафиксировано не было, значительное улучшение отмечалось только у 4 (22,22%), а улучшение – 14 (77,78%) человек (рис. 3).



Эффективность лечения больных в обеих группах составила 100%. Однако следует отметить, что клиническое выздоровление наступило только у пациентов с легкой степенью тяжести акне – у 2 (6,67% от общего числа лиц, находившихся под наблюдением). Полученные данные свидетельствуют о том, что для получения выраженного клинического эффекта необходим более длительный курс терапии топическими ретиноидами у данной категории больных.

За время исследования случаев индивидуальной непереносимости препарата и развития аллергических реакций зарегистрировано не было. Побочные реакции в виде жжения, гиперемии, сухости, шелушения

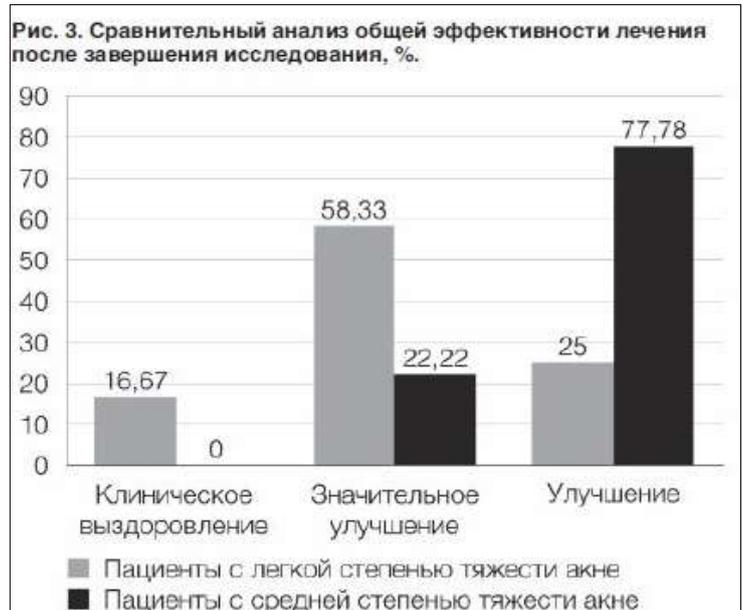
были зарегистрированы у 2 (16,6%) пациентов 1-й группы и 4 (22,2%) – 2-й. Данной категории больных было рекомендовано до регресса указанных побочных реакций использовать крем через день. Следует отметить, что изменение режима назначения препарата было кратковременным, так как клинические проявления дерматологических реакций регрессировали быстро, в среднем в течение 3–5 дней, что дало возможность продолжить начатую терапию согласно плану исследования и не потребовало отмены препарата. Таким образом, переносимость препарата у больных обеих групп можно оценить как хорошую.

У всех 30 пациентов, находящихся под наблюдением, в процессе терапии не было зафиксировано изменений в общем состоянии, отклонений в общем, биохимическом анализе крови, что свидетельствует о безопасности препарата.

**Вывод:** Лекарственный препарат Адаклин крем является эффективным средством наружной терапии пациентов с папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести, что позволяет рекомендовать его как препарат выбора в практике врача-дерматолога.

Важным аспектом терапии акне является индивидуальный подбор средств ухода за кожей и их сочетание. В связи с этим специалистами из дерматологической лаборатории Урьяж была разработана целая гамма средств Исеак по уходу за жирной и комбинированной кожей.

На кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» Минздрава России под наблюдением находилось 28 пациентов (12 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 12 до 25 лет (средний возраст  $18 \pm 2$  года) с акне легкой степени тяжести. Давность процесса варьировала от 2 мес. до 6 лет. у 21% больных кожный патологический процесс носил ограниченный характер (поражение лица), у 79% — распространенный (с вовлечением кожи верхней трети туловища).



Критерии включения больных в исследование:	Критерии исключения больных из исследования:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст больных от 12 до 25 лет</li> <li>• наличие акне легкой степени тяжести (менее 10 папулопустулезных элементов)</li> <li>• письменное согласие пациентов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• детский возраст до 12 лет</li> <li>• среднетяжелые и тяжелые формы акне</li> <li>• наличие хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации</li> <li>• использование гормональных препаратов в течение последних 3 мес.</li> <li>• осложненный аллергологический анамнез</li> <li>• психические заболевания</li> </ul>

Динамику кожного процесса оценивали визуально (шкала общей тяжести угрей OTy Liden S.) и с помощью себуметрии (аппарат callegari SOFT 5,5) спустя 2 нед., 1 и 3 мес. от начала лечения.

Критерием эффективности проводимой терапии являлось изменение показателя OTy:

- высокая эффективность — уменьшение показателя OTy более чем на 80%, значительное улучшение — регресс на 50—70%;
- улучшение — регресс элементов на 50—30%;
- без эффекта (менее 25%) — отсутствие динамики кожного процесса к окончанию курса терапии.

Также учитывали переносимость, выраженность субъективных ощущений и комплаентность пациентов.

Все больные предъявляли жалобы на высыпания, жирность кожи. Клиническая картина характеризовалась умеренным или выраженным салообразованием, воспалительной реакцией, открытыми и закрытыми комедонами, папуло-пустулезными элементами в количестве менее 10, что соответствовало легкой степени тяжести акне. Средний индекс OTy составил 32,4. Программа ухода за кожей включала: очищение, тонизацию, противовоспалительные и кераторегулирующие средства, адекватное увлажнение и маскировку дефектов кожи разрешенными средствами. На первом этапе для гигиены кожи назначался «мягкий очищающий гель» 2 раза в день утром и вечером. Гель Исеак на основе термальной воды урьяж, в состав которого входит экстракт кипрея, пироктон оламин, обеспечивает глубокое очищение и восстанавливает баланс микрофлоры кожного покрова, подготавливает ее к дальнейшему уходу. Следует отметить, что 25% пациентов, имеющих более выраженную секрецию кожного сала, дополнительно применяли гидроматирующую эмульсию, которая сохраняет матирующий эффект в течение 12 ч и является прекрасной основой для макияжа.

При выраженной комедональной форме 2 раза в неделю использовали мягкую отшелушивающую маску-гоммаж, содержащую каолин, альфагидроксикислоты, микросферы. Такой состав способствовал мягкому и деликатному воздействию на процессы кератинизации, сглаживал кожный рельеф и выравнивал тон кожи. Далее на очищенную кожу лица равномерно утром и вечером наносили средства базовой терапии

— AI-эмульсию. Средство специально разработано для решения специфических проблем жирной или комбинированной кожи, склонной к воспалению. Запатентованный TLR2-Regul комплекс позволяет воздействовать на воспалительные элементы и профилактировать их развитие, осуществлять патогенетически обоснованную терапию акне. В качестве восстанавливающего увлажняющего средства лицам, получавшим ранее системную и топическую терапию ретиноидами, рекомендовали Исеак успокаивающий уход. Пациентам, ведущим активный образ жизни, у которых не исключалась возможность инсоляции, для профилактики рецидивов обязательным является использование средств дерматокосметики с высоким индексом защиты от УФ-А и УФ-В-лучей. Солнцезащитная эмульсия Исеак (SPf 30, 50), содержащая комплекс фильтров нового поколения с Тиносорбом М, себосомы кипрея, витамин Е, абсолютно безопасна, некомедоногенна и обеспечивает полноценную гидратацию и антиоксидантную защиту.

**Результаты и обсуждение.** Динамика показателей клинической картины представлена в таблице. Через 2 нед. от начала терапии были отмечены первые положительные результаты терапии: резко сократилось (на 28%) количество воспалительных элементов по сравнению с исходным уровнем, уменьшились эритема, сало- и комедонообразование. В течение последующего месяца терапевтический эффект продолжал нарастать, клинически выражаясь в улучшении «качества кожи» — снижении сального блеска, улучшении ее текстуры и цвета. Наиболее активно регрессировали островоспалительные элементы, в первую очередь пустулы, их количество уменьшилось на 34%. Представлена характеристика показателя себуметрии, который за время лечения приблизился к нормальным значениям. Спустя 3 мес. высокая эффективность терапии зарегистрирована у 39% больных (индекс ОТу  $9,6 \pm 1,5$ ), значительное улучшение — у 53%, улучшение — 8%, отсутствие эффекта — 0%. показатели эффективности и качества лечения, по оценке пациентов. Положительная оценка, данная большинством участников исследования, соответствует представленным выше данным регресса клинической симптоматики. Лишь у незначительной части респондентов возникли трудности с последовательностью применения средств и необходимостью соблюдать режим их использования. Высокие потребительские свойства гаммы: легкость нанесения, хорошая впитываемость, комфортность использования, отсутствие нежелательных эффектов — послужили стимулом к дальнейшему применению препаратов в качестве ухода за кожей.

Проведенное исследование продемонстрировало высокую клиническую эффективность, хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов, что позволяет рекомендовать гамму Исеак для монотерапии и комбинированного лечения акне легкой степени тяжести.

Средства базовой терапии K18 линии Исеак позволяет более целенаправленно воздействовать на сальные железы, уменьшая их размер и функциональную активность. В состав средства входят сбалансированные компоненты на основе экстракта солодки, яблочной кислоты, комплекса гиалуроновой кислоты и аргинина, оказывающие пролонгированное, кератолитическое, себоредуцирующее действие, сопоставимое с эффектами топических ретиноидов. Сочетание средств базовой терапии Исеак K18 и AI-эмульсии на фоне адекватного ухода позволят всесторонне воздействовать на все основные механизмы развития акне и существенно повышает результативность терапии.

### Изотретионин в терапии акне

Для терапии средних и тяжелых форм показано назначение препаратов системного действия — антибиотиков, гормональных препаратов, синтетических ретиноидов.

Схема терапии угревой болезни, учитывающая тяжесть заболевания и наличие тех или иных воспалительных элементов, разработана в 2003 г. на заседании глобального

альянса по оптимизации терапии акне. По рекомендациям альянса и согласно последним рекомендациям (European Dermatology Forum, 2016 г.), изотретиноин (ИТ) признан наиболее эффективным средством терапии тяжелых форм. Высокая эффективность ИТ в терапии акне обусловлена его влиянием на основные звенья патогенеза заболевания.

Изотретиноин (ИТ) в Европе применяют с 1971 г. Спустя 12 лет он был зарегистрирован как препарат роаккутан для лечения угревой болезни тяжелой степени, резистентной к терапии. В настоящее время показания к применению ИТ расширяются и включают также резистентные к терапии среднетяжелые формы акне, грамтрицательный фолликулит, атипичные формы акне (фульминантные угри, хлоракне и болезнь Морбигана). Низкие дозировки ИТ используют при более легких формах акне.

Ведущим механизмом действия ИТ является взаимодействие его активных метаболитов, 4-оксо-13-цисретиноевой и 4-оксо-9-цисретиноевой кислоты с ретиноевыми рецепторами, что вызывает атрофию сальной железы, уменьшение деления базальных клеток и соответственно снижение выработки кожного сала. Также нормализуется процесс кератинизации и уменьшается количество *P. acnes*.

Длительное время единственным препаратом изотретиноина на отечественном фармацевтическом рынке был Роаккутан. В 2001 г. в Бельгии была запатентована новая технология производства ИТ для приема внутрь *lidose*, которая позволяет увеличить биодоступность ИТ на 20% по сравнению с имеющимися на рынке продуктами. Это позволило, сохранив высокую эффективность препарата, сократить количество принимаемого внутрь ИТ на 20% и снизить как суточную, так и курсовую дозировку ИТ. В 2009 г. этот препарат под названием акнекутан\* (ядран, хорватия) зарегистрирован на отечественном рынке. Данные клинических исследований позволяют сделать вывод о том, что капсула акнекутана 8 мг биоэквивалентна капсуле роаккутана 10 мг, а капсула 16 мг — капсуле 20 мг. Акнекутан производится в соответствии с мировыми стандартами качества *gmp*, но при этом он значительно дешевле обычных форм ИТ за счет инновационной технологии *lidose*, а поэтому доступен для большего числа пациентов, что определяет экономическую целесообразность его применения.

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

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

Наиболее частой причиной, из-за которой системная терапия ИТ не назначается, является страх перед риском развития нежелательных эффектов на фоне лечения. На данный момент доказано, что все нежелательные реакции ИТ являются дозозависимыми.

В соответствии с последними рекомендациями по ведению больных акне РОДВК (2016 г.) ИТ назначается из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки до достижения кумулятивной дозы 120—150 мг/кг. При плохой переносимости терапию можно продолжать в меньшей дозе, но более длительно. Обычно полная ремиссия акне достигается за 16—24 нед., а терапия продолжается до достижения курсовой кумулятивной дозы.

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

Вследствие этого особого внимания заслуживает препарат Акнекутан® компании «Ядран» (Хорватия).

В 2001 г. создана новая форма изотретиноина — Акнекутан — запатентованная технология LIDOSE (Laboratoires SMB S. A., Бельгия), позволяющая сочетать твердую оболочку препарата с показателями усвояемости жидкой формы («Ядран» Галенский Лабораторий, Хорватия) и обладающая увеличенной биодоступностью. В 2010 г. Акнекутан поступил на российский рынок. Акнекутан — суспензия изотретиноина в жировых наполнителях, которая содержит две фракции: растворенную (растворена в смеси наполнителей) и нерастворенную (взвешенные частицы в смеси наполнителей). Наполнители представлены соевым маслом, гелюциром и СПАН (сорбитан олеат — смешанные эфиры олеиновой кислоты и сорбита). Соевое масло сочетает свойства растворителя и масляной основы. Гелюцир — воскообразное вещество с амфифильными свойствами, представляющее собой смесь различных эфиров и являющееся растворителем и гидрофильным поверхностно-активным веществом. СПАН — стабилизатор суспензии. Жировые наполнители способны частично растворять изотретиноин. Это приводит к увеличению биодоступности изотретиноина при приеме внутрь, что определяет достижение эквивалентного уровня действующего вещества в плазме крови при его назначении в более низкой дозе. При этом количество изотретиноина в Акнекутане ниже на 20% по сравнению с аналогичными препаратами за счет увеличения его биодоступности.

Технология производства Акнекутана дает возможность снизить зависимость усвояемости изотретиноина от приема пищи. Таким образом, инновационная форма выпуска позволяет уменьшить дозу препарата с сохранением высокой эффективности и минимальным риском развития побочных явлений

Терапевтическая дозировка Акнекутана® 0,4—0,8 мг/кг в сутки, курсовая доза — 100—120 мг/кг. Суточная доза препарата зависит от его переносимости (количество и выраженность побочных реакций, фототип кожи) и поэтому для каждого пациента подбирается и корректируется в ходе терапии индивидуально. Лечение следует начинать с дозы 0,4 мг/кг 1 раз в сутки.

Собственный клинический опыт использования данного препарата показывает его высокую эффективность в лечении среднетяжелых, тяжелых и резистентных к стандартной терапии форм акне. Под наблюдением сотрудников кафедры

дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ находилось 117 пациентов в возрасте от 12 до 36 лет. Объектом исследования стали пациенты со среднетяжелой, тяжелой и резистентной к стандартной терапии формами акне. У подавляющего числа больных было диагностировано тяжелое (у 41%) и очень тяжелое (у 30,8%) течение акне, доля больных со среднетяжелыми формами дерматоза составила 28,2%. До лечения, через 1 мес. после его начала и далее ежемесячно, изучались биохимические параметры: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий холестерин, триглицериды, щелочная фосфатаза, креатинин. Терапия акнекутаном проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов 2010 г. по лечению акне. Первые 1—2 мес. лечения акнекутан применялся в дозе 0,4 мг/кг 1 раз в сутки, вечером после еды, с последующим увеличением до 0,6—0,8 мг/кг в сутки при хорошей переносимости. препарат принимался в течение 4—6 мес. до достижения кумулятивной дозы из расчета 120 мг на 1 кг массы тела. Местную терапию не проводили. Оценивались критерии клинической эффективности препарата: уменьшение салоотделения, снижение комедонообразования, регресс элементов, динамика поствоспалительных изменений. Излечением считали полный регресс высыпаний. В результате проведенной терапии клинической ремиссии достигли 88% пациентов (рис. 4). У остальных больных отмечено клиническое улучшение, при этом до начала лечения у всех них наблюдались выраженные узловатые или конглобатные формы заболевания.



**Рис.4.** Больной акне с высыпаниями на коже лица и спины: а, б — до лечения; в, г — через 9 мес. после начала терапии Акнекутаном, суммарная доза 6480 мг

Несмотря на то, что в литературе описано не менее 50 различных возможных осложнений терапии системными ретиноидами, в ходе всего курса лечения серьезных побочных эффектов ни у одного больного зарегистрировано не было. Также нами не обнаружены такие нежелательные явления, как выпадение волос, депрессия, тошнота и рвота, боли в эпигастрии. Наиболее часто встречались: хейлит (у всех пациентов), дерматит лица (у 46,1%), сухость слизистой носа (у 24,8%) и кожи (у 21,4%). Реже отмечали: кожный зуд (у 14,5%), дерматит кистей (у 6%), сухость конъюнктивы (у 3,4%), кровоточивость слизистой носа (у 2,6%) и миалгии (у 1,7%). При этом сухость кожи, хейлит и дерматит успешно устранялись увлажняющими средствами. С целью профилактики сухости конъюнктивы глаз пациентам назначали препараты искусственной слезы. Причиной болей в мышцах и суставах, развившихся только у 2 пациентов, было профессиональное занятие спортом. После уменьшения физической нагрузки и коррекции дозы препарата данные симптомы исчезли.

Для минимизации рисков возникновения нежелательных реакций со стороны печени и поджелудочной железы перед началом и в процессе терапии пациентам

проводился биохимический анализ крови с обязательным определением трансаминаз и липидов. В нашем исследовании в процессе лечения клинически значимых отклонений от нормы этих показателей выявлено не было: незначительное повышение уровня холестерина зарегистрировано у 7,6%, активности трансаминаз — у 1,7% (Рис.5). Данные изменения успешно корректировались назначением диеты с низким содержанием жиров и гепатопротекторов.



**Рис. 5.** Частота возникновения и структура нежелательных явлений в ходе терапии Акнекутаном (n=117)

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

Абсолютным противопоказанием к терапии ИТ является беременность. С этим связаны многочисленные мифы о том, что нельзя планировать беременность в течение 6 мес., 1 года, 2 лет или более после окончания лечения ИТ, а также в период, когда препарат принимает супруг пациентки. В обоих случаях ИТ ошибочно приписываются свойства ретиноидов с длительным периодом полувыведения (этретината и ацитретина). При этом в инструкции к Акнекутану® четко прописано, что период полувыведения основного метаболита ИТ составляет 29 ч, а эндогенные концентрации ретиноидов в организме восстанавливаются через 14 дней после последнего приема препарата. Следовательно, планирование беременности можно осуществлять уже через 1 мес. после

окончания терапии. Также ИТ не влияет на сперматогенез и при его приеме нет противопоказаний в отношении репродуктивной функции у мужчин. Тем не менее не все врачи это четко понимают и могут аргументированно объяснить пациентам.

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

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

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

Таким образом, при правильном назначении Акнекутан® обладает выраженной эффективностью и противорецидивной активностью в лечении акне средней и тяжелой степени тяжести. Все нежелательные явления терапии предсказуемы и легко поддаются коррекции, поэтому, несмотря на большое количество заявленных возможных побочных эффектов ИТ, стандартный курс лечения препаратом хорошо переносится и безопасен. Любые неудачи в терапии ИТ следует связывать с неверной или недостаточной диагностикой основного заболевания, взятием на лечение пациента без учета противопоказаний и предварительного обследования, а также с отсутствием мер профилактики осложнений (эмолентов, адекватной фотопротекции). Следовательно, успех в лечении акне системным ИТ в первую очередь зависит от знаний и опыта дерматолога, что еще раз подтверждает высказывание Парацельса: «Болезни не подстраиваются к теориям врачей. Врач должен понять причину болезни и приспособиться к ней».

### Акне у детей и подростков

Акне встречается у детей и подростков всех возрастных групп, однако чаще всего проявляется в период полового созревания, поражая до 80% людей в возрасте от 12 до 24 лет. Под влиянием гормонов в пубертатном возрасте происходит стимуляция секреции сальных желез, изменение состава кожного сала, что приводит к пику проявления акне именно в этот период. В 5—14% случаев встречаются тяжелые формы заболевания. Пик

распространенности угревой болезни приходится на возраст 14—16 лет у девочек и 16—17 лет у мальчиков. К 18—20-летнему возрасту элементы сыпи регрессируют у большинства подростков, однако у 20% больных инволюция акне замедлена. Примерно у 10% больных высыпания сохраняются до 25—45 лет. Даже при адекватном лечении частота рецидивов, по данным разных авторов, составляет от 20 до 48%.

Косметологические проблемы, возникающие при этом заболевании, вызывают у больных значительное снижение самооценки, чувство беспокойства, повышенную раздражительность. Именно подростки чаще становятся нерешительными и замыкаются в себе, противопоставляя себя обществу. Во взрослой жизни данные деформации характера порождают социально-психологические проблемы, нарушения межличностных отношений, сопровождающиеся значительным снижением качества жизни. Нередко наличие угревой сыпи на видимых участках кожи вызывает тревогу, депрессию, дисморфофобию.

Установлено, что в развитии акне большое значение имеют четыре основных фактора: патологический фолликулярный кератоз, нарушение состава и продукции кожного сала, размножение *Propionibacterium acnes*, воспаление. В последние годы отмечается участие в патогенезе акне толлподобных рецепторов (TLR). Толл-подобные рецепторы относятся к основным элементам системы врожденного иммунитета, которые специфически распознают *P. acnes*. Основным компонент клеточной стенки *P. acnes* — пептидогликан активирует TLR2 на макрофагах кожи, что сопровождается повышением синтеза интерлейкинов-12 и -8. Обнаружено повышение экспрессии TLR2 на макрофагах, локализующихся вокруг волосяных фолликулов. Кроме того, выявлена положительная корреляция между тяжестью клинических проявлений и количеством макрофагов, экспрессирующих TLR2. Помимо увеличения экспрессии TLR2, у больных акне в экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано повышение экспрессии TLR4 на кератиноцитах эпидермиса в очагах поражения. Агентом, активирующим TLR4 у больных акне, могут быть липополисахариды клеточной стенки *P. acnes*.

Распространенность и значительное влияние угревой болезни на психоэмоциональную сферу и общественную адаптацию больных диктуют необходимость поиска новых эффективных средств и схем лечения. Согласно Европейскому руководству по лечению акне 2012 г., при тяжелой и средней степени тяжести акне в качестве первой линии терапии рекомендуется использование системных ретиноидов. Активным действующим компонентом этих препаратов является изотретиноин — стереоизомер полностью трансретиноевой кислоты (третиноина). Изотретиноин является единственным лекарственным средством, которое влияет на все патогенетические факторы возникновения акне. Взаимодействие препарата с ядерными рецепторами клеток сальных желез уменьшает их дифференцировку и активность. Кроме того, уменьшение образования кожного сала снижает бактериальную колонизацию протока *P. acnes*. Восстанавливается нормальный процесс дифференцировки клеток, стимулируются регенеративные и противовоспалительные процессы.

В литературе сведения об использовании Акнекутана у подростков единичны, в связи, с чем представляется важным оценить эффективность и безопасность использования этого препарата в лечении акне у пациентов данной возрастной группы.

## Научное исследование 2

Целью работы явилось изучение эффективности и переносимости препарата Акнекутан при лечении акне у пациентов подросткового возраста.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 43 пациента (18 девушек, 25 юношей), которые удовлетворяли всем указанным ниже критериям включения и не имели ни одного из приведенных критериев исключения.

#### Критерии включения:

- возраст пациентов — от 12 до 18 лет;
- степень тяжести акне: среднетяжелая, тяжелая;
- результаты общеклинических и биохимических проб пациентов до начала лечения в пределах нормы;
- письменное информированное согласие, предоставленное родителем или законным опекуном пациента.

#### Критерии исключения:

- любая дерматологическая патология, которая может оказать влияние на оценку угревой сыпи;
- беременные, кормящие грудью женщины, а также пациентки, планирующие беременность в течение периода участия в исследовании;
- наличие хронического инфекционного заболевания, системного расстройства или другого медицинского состояния, которое может подвергнуть участника исследования излишнему риску при его включении в исследование.

Давность заболевания у 8 (18,6%) человек составляла менее 1 года, у 29 (67,4%) — 1—5 лет, у 6 (14%) — 5—8 лет. У 24 (55,8%) пациентов кожа характеризовалась как жирная, у 13 (30,2%) — комбинированная, у 6 (14%) — сухая.

До лечения, через 1 мес. после его начала и далее ежемесячно у всех пациентов изучались биохимические параметры крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, триглицериды, холестерин, щелочная фосфатаза, глюкоза, креатинин), а также проводились общеклинические анализы крови и мочи.

Терапия Акнекутаном проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов 2010 г. по лечению акне. Акнекутан назначался ежедневно: первые 1—2 мес. лечения (при хорошей переносимости) в дозе 0,4 мг/кг 1 раз в сутки, вечером после еды, с последующим увеличением до 0,6—0,8 мг/кг в сутки в течение 4—6 мес. до достижения кумулятивной дозы из расчета 120 мг на 1 кг массы тела. Использование других методов терапии кроме применения смягчающих наружных и фотозащитных средств не допускалось.

Эффективность терапии оценивали по изменению показателя ОТУ (шкала общей тяжести угрей): высокая эффективность — уменьшение показателя ОТУ более чем на 80%, значительное улучшение — регресс на 50—70%; улучшение — регресс элементов на 30—50%; без эффекта (менее 25%) — отсутствие динамики кожного процесса к окончанию курса терапии.

**Результаты.** Лечение Акнекутаном оказалось эффективным у всех 43 пациентов. Клиническое выздоровление отмечено у 39 (90,7%) больных акне, клиническое улучшение — у 4 (9,3%) (Рис.6) На фоне лечения регистрировались следующие побочные

эффекты: хейлит — у 43 (100%) больных, дерматит лица — у 21 (48,8%), сухость слизистой носа — у 11 (25,6%), сухость кожи — у 9 (20,9%), кожный зуд — у 6 (13,9%), значительно реже наблюдались дерматит кистей — у 3 (7%) пациентов, носовые кровотечения — у 1 (2,3%) и сухость конъюнктивы глаз — у 1 (2,3%). В случае возникновения данных нежелательных явлений проводилась коррекция дозы препарата Акнекутан до достижения минимальных проявлений с последующим увеличением дозы препарата. Побочные эффекты успешно корректировались применением различных эмоленгов, бальзамов для губ. Для предупреждения сухости конъюнктивы глаз больным рекомендовали использование препаратов искусственной слезы. Значительных отклонений лабораторных показателей выявлено не было. Транзиторное повышение активности трансаминаз отмечено у 1 (2,3%) пациента, уровня холестерина — у 3 (6,9%) больных. Выявленные нарушения устранялись диетой со сниженным содержанием жиров и применением гепатопротекторов. Развития таких нежелательных эффектов, как алопеция, головная боль, депрессия, паронихии, рвота, тошнота, боли в эпигастрии, на фоне применения препарата Акнекутан не отмечалось.



*Рис.6. Больной акне до лечения (а) и через 6 мес. после начала терапии (б)*

**Заключение.** Результаты исследования применения препарата Акнекутан указывают на высокий уровень его эффективности и переносимости у подростков. Для оценки стабильности достигнутых результатов и окончательных выводов наблюдение за пациентами будет продолжено в течение года после окончания терапии. Таким образом, препарат может быть рекомендован для монотерапии среднетяжелых и тяжелых акне у пациентов подросткового возраста.

## *Глава 2. РОЗАЦЕА: СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ.*

«Розацеа - в высшей степени печальное, психологически изнурительное заболевание, длящееся всю жизнь» Альберт Клингман, американский дерматолог, 2003 г.

Розацеа - распространенное хроническое заболевание кожи лица невыясненной этиологии с прогрессивным течением, для которого характерны сосудистый компонент (покраснение лица, телеангиэктазия, гиперемия, стойкая эритема) и воспалительный компонент (папуло-пустулезная и реже узловато-кистозная сыпь); в более тяжелых случаях со временем может развиться уродующая гипертрофия, особенно в области носа - ринофима. Наличие различных подтипов и клинических форм дерматоза требует дифференцированного подхода к терапии.

Распространенность розацеа: в США и Европе 2,4-22%, в Германии 12,3%, в России составила 5%.

Начало заболевания до 20 лет , 18% < 40 лет, III фототип , чаще у женщин с генетической предрасположенностью к транзиторному покраснению кожи лица, реже – шеи и зоны «декольте». Ринофимой страдают почти исключительно мужчины, чаще подвержены лица I и II фототипов, но может встречаться при любом фототипе.

### *Этиология и патогенез.*

К ключевым звеньям патогенеза относят:

I. Генетические факторы. Выявлены 3 основных аллеля главного комплекса гистосовместимости 2 класса (HLA-DRB1, HLA-DQB1 и HLA-DQA1), которые связаны с розацеа. Определена зависимость в распределении аллелей генов (VEGF; HTR2A (rs6313); HTR2A (rs7997012); VEGFR2 (rs1870377); VEGFR2 (rs2305848); EDN1 (rs5370); P22Phox) в зависимости от подтипа розацеа. Выявлены шифры аллелей, определяющие склонность к тяжести процесса. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы, необходимый для каталитического восстановления АФК ведет к выраженному окислительному стрессу.

II. Факторы окружающей среды. Тепло, холод, лекарственные препараты, физическая нагрузка, хронический кашель, УФ-излучение, стресс, химические вещества, влажность, пищевые продукты.

*Инсоляция.* Существует несколько теорий:

1. УФ-излучение может стимулировать секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) -2 и фактора роста фибробластов (FGF) -2 из кератиноцитов;

2. УФ-излучение может стимулировать выработку активных форм кислорода и усиливать ответ врожденной иммунной системы, инфракрасное излучение солнечного спектра также может способствовать обострению розацеа;

3. УФ-излучение вызывает стрессовый ответ в эндоплазматическом ретикулуме (ER) эпидермиса + LL-37 усиливает воспаление и ангиогенез.

*Механизмы действия УФ-В и УФ-А .* УФ-В активизирует белок теплового шока (HSPA5) и ER стресс-маркер в кератиноцитах, запускает превращение церамида в биоактивный липидный медиатор сфингозин-1-фосфат (S1P), являющийся частью сигнального комплекса, активирующего NFκB и способствующего экспрессии антимикробного пептида кателицидина. УФ-А активизирует ER стрессовую реакцию, связанную с индукцией фиброза .

*Тепловые, химические и механические, пищевые и психологические триггеры.*

При розацеа увеличивается плотность сенсорных нейронов (каналы TRPV1–4 и анкирин 1 TRP (TRPA1) экспрессируются на нервах, кератиноцитах, иммунных клетках), которые участвуют в ответной реакции на стресс ER: Ресвератрол (диетический стильбеноид красного вина) вызывает стрессовый ответ ER: стимулирует высвобождение

S1P и увеличивает выработку антимикробного пептида кателицидина по NFκB- и C / EBP-зависимому механизму. *Капсаицин* (активный компонент перца чили): основной агонист TRPV1 и S1P, которые стимулирует ER стресс и воспаление нейронов. В ноцицепции, механочувствительности и реактивности на психологический стресс играет ключевую роль TRPV1 : активируемый протеазой рецептор 2 (PAR2) повышает ноцицептивную передачу посредством активации TRPV1, субстанция P - центральный кожный прототипический нейропептид, связанный со стрессом, также усиливает активность TRPV1.

*Розацеа и сон.*

Wang, Z. и др. в исследовании, посвященном изучению связи между качеством сна и розацеа, показали, что плохое качество сна может усугубить тяжесть течения розацеа. По их мнению, патогенез такой связи связан с 3 факторами : 1. Депривация сна влияет на иммунные клетки и повышенную выработку воспалительных факторов: MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9), TLR2 (толл-подобные рецепторы 2), CAMP (белок рецептора цАМФ)-это приводит к развитию и поддержания воспалительных процессов в коже. 2. Депривация сна вызывает выработку VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), он ускоряет ангиогенез в коже. 3. Полиморфизм генов HTR2A и ADRB1 (нейротрансмиттеры) влияет на качество сна и ассоциирован с розацеа.

*Лекарственные препараты.*

Побочные эффекты в виде сосудистых (пентоксифиллин, нитроглицерин, препараты никотиновой кислоты) и аллергических реакций. Длительное применение топических глюкокортикостероидов провоцирует подавление пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, уменьшение синтеза липидов рогового слоя и ослабление прочности связей между корнеоцитами за счет снижения плотности и размеров корнеодесмосом, что ведет к нарушению эпидермального барьера.

*Триггеры и клиническое течение розацеа.*

Избирательная активация рецепторов различными триггерами может определять клинические проявления. Триггеры, которые стимулируют несколько типов рецепторов, вероятно, приводят к формированию нескольких элементов сыпи.

*Толл-подобные рецепторы (TLR).*

TLR (Toll-like receptors) — наиболее важные представители семейства сигнальных паттерн-распознающих рецепторов, присутствующие на поверхности кератиноцитов. Пациенты с розацеа имеют более высокий уровень TLR2, TLR2 играет ключевую роль в кожном воспалительном процессе, он активирует синтез кателицидина, калликреина, матриксных металлопротеиназ, активных форм кислорода, окиси азота, цитокинов, хемокинов.

*Антимикробные пептиды.*

Кателицидины – семейство многофункциональных белков, которые обеспечивают защиту первой линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем непосредственного воздействия на эндотелиоциты и иммунитет. У больных розацеа: в 10 раз повышается уровень кателицидинов в коже лица, в 10 000 раз повышается уровень протеаз в роговом слое, которые активируют кателицидины.

*Роль врожденной иммунной системы в развитии розацеа.*

Для розацеа характерна периваскулярная и пилосебационная инфильтрация врожденными иммунными клетками (макрофагами, тучными клетками и нейтрофилами). Пути активации макрофагов и их свойства: классический (тип M1): макрофаги M1 характеризуются экспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF-α, IL-6, iNOS и CCL3), альтернативный (тип M2): макрофаги M2 ассоциированы с нарастанием

противовоспалительных факторов (сигнатурных генов M2), таких как ARG1 и CD206. Дезинтегрин металлопротеиназа ADAM-подобный Decysin-1 (ADAMDEC1) экспрессируется исключительно в макрофагах и зрелых дендритных клетках и повышение в образцах кожи, полученных от пациентов с розацеа: снижение ADAMDEC1 в макрофагах, индуцированное моноцитами человека и клеточными линиями THP-1, предотвращает поляризацию макрофагов M1. В эксперименте у мышей снижение ADAMDEC1 (индуцированной LL-37) привело к уменьшению поляризации M1 и воспаления (розацеа-подобного фенотипа), то есть ADAMDEC1 способствует воспалению кожи при розацеа путем увеличения макрофагов M1.

#### *Микроорганизмы.*

На поверхности клещей обнаружены микроорганизмы *V. oleronius*, способные стимулировать воспаление. Роль в развитии розацеа: собственно клещевая инвазия иммунологически опосредованный дефект антипаразитарных факторов защиты, включая дефицит CD4+ и CD95+ лимфоцитов, TLR2 распознает антигены *S. epidermidis*, взаимодействие между *S. epidermidis* и TLR2 ведет к активации KLK5 и стимуляции иммунной дисрегуляции, что имеет этиологическое значение в патогенезе пустулезной и офтальморозацеа. *Helicobacter pylori* установлено повышение уровня IgG и IgM к *H. pylori* и их нарастание в период обострения розацеа, при этом реакции «приливов» обусловлены увеличением гастрина в сыворотке крови, у половины больных розацеа при излечении *Helicobacter*-ассоциированной язвенной болезни желудка, эритема и папулопустулы не регрессировали.

#### IV. Нервно-сосудистая дисрегуляция.

У 58,2% больных розацеа имеются сведения о функциональном дисбалансе нервной системы (вегетососудистую дистония, неврозы, астеноневротический синдром) - подтверждается снижением бета-эндорфина: рецепторы TRPV -1 и TRPA -1 располагаются на клеточной мембране кератиноцитов и чувствительных нейронов соответственно. Их активация может происходить в результате воздействия провоцирующих факторов, это приводит к расширению артериол (кальцитонин ген-связанный пептид), посткапиллярных венул (вещество P) и к соответствующей клинической картине: покраснение лица, жжение, отек и воспалительный процесс

#### *Сосудистые нарушения: конституциональная ангиопатия.*

Розацеа - ангионевроз, локализующийся преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва. В основе патогенеза лежит ангионевроз с поражением сосудов лица (одно из проявлений вегетососудистой дистонии), сбоя регуляции мозгового влияния на сосуды кожи лица, который ведет к венозному застою в области оттока *venae facialis*, соответствующей наиболее частой топографии розацеа, в область застоя включается также конъюнктив, что объясняет частое вовлечение глаз, дилатация сосудов происходит вторично и обусловлена повреждением каркаса соединительной ткани.

Коморбидность при розацеа. Aksoy, B. и др. мультицентровом ретроспективном исследовании изучили (1195 пациентов с розацеа и контрольная группа-621 пациент) выявили, что по сравнению с контрольной группой у большинства пациентов с розацеа имелись следующие сопутствующие заболевания: 1.Метаболические нарушения (включая ожирение) и заболевания гепатобилиарной системы (гепатиты и др.), наличие метаболических нарушений связано с длительностью розацеа. 2.Заболевания дыхательной системы (астма, хронический риносинусит). 3. Заболевания ЖКТ.

Розацеа легкой и средней степени тяжести часто ассоциировано с неврологическими расстройствами и заболеваниями ЖКТ. Тяжелой степени часто ассоциировано с нарушениями обмена веществ и заболеваниями ССС. Выявлена связь между розацеа и следующими заболеваниями ЖКТ: целиакия, болезнь Крона, язвенный

колит, воспалительные заболевания кишечника. В меньшей степени ассоциирована с синдромом бактериального роста кишечника (SIBO) и инфекцией *H. Pylori*.

Патогенез и клиническая картина розацеа. Генетически обусловленная васкулопатия с экспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецепторов к нему (EGR), других активаторов ангиогенеза (NO), увеличение провоспалительных цитокинов (IL 8), эритема, телеангиэктазии, нарастание в коже уровня каталацидина в сочетании с действием нейропептидов, олигосахаридов и свободных радикалов и сенсibiliзирующего с токсическим действием условно-патогенной биоты кожи и ЖКТ ведет к Т-клеточной пролиферации и воспалительным элементам. Длительный воспалительный процесс, эластоз, лимфоцитарная инфильтрация и гиперплазия сальных желез приводят к фиматозным изменениям кожи.

#### Классификация.

В 2002 году Национальный экспертный совет по Розацеа (NRSEC) выделил 4 основных подтипа розацеа: подтип I – эритемато-телеангиэктатический; подтип II – папуло-пустулезный; подтип III – фиматозный; подтип IV – глазной.

Классификация по-прежнему актуальна, однако многие эксперты рекомендуют характеризовать розацеа с учётом индивидуальных клинических признаков у пациента на момент осмотра.

Эритемато-телеангиэктатический подтип. Характеризуется возникновением транзиторной, усиливающейся приливами, а затем превращающейся в стойкую, эритемой, локализирующуюся преимущественно на щеках и боковых поверхностях носа. Цвет эритемы может варьировать от ярко-розового до синюшно-красного в зависимости от продолжительности болезни. На фоне эритемы у больных появляются телеангиэктазии различного диаметра и отечность кожи. Обычно периорбитальные области остаются свободными от высыпаний. Субъективно характеризуется периодическим чувством жара, жжением, зудом, которые развиваются или усиливаются после воздействия триггеров. При гистологическом исследовании характерным признаком является значительное расширение капилляров дермы.

#### Папуло-пустулезный подтип.

Характеризуется аналогичной клинической картиной, однако больные, как правило, не отмечают субъективных ощущений со стороны эритемы, а предъявляют жалобы на папулезные высыпания. Высыпания розово-красного цвета, диаметром 3-5 мм, плотноэластической консистенции, не склонные к слиянию с перифолликулярным расположением. Отдельные папулы могут быть увенчаны небольшой округлой пустулой. На их поверхности отмечается незначительное шелушение, гнойно-геморрагические корочки. Возможно формирование стойкого отека по месту распространенной эритемы, что чаще встречается у мужчин. Субъективно больных беспокоит жжение, зуд. Гистологически в дерме отмечается диффузный или периаппендикулярный воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток.

#### Фиматозный подтип.

Клинически отмечается фиброз соединительной ткани ухудшает крово- и лимфообращение, возникают пастозность и отечность лица. Появившиеся опухолевидные разрастания локализуются на носу (ринофима), щеках, в области надпереносья (метафима), подбородка (гнатофима), лобной поверхности и ушных раковин (отофима), обезображивая внешний вид. Гистологически: сальные железы гиперплазированы и увеличены в размерах, окружены избыточно развитой новообразованной соединительной тканью, содержащей эктатически расширенные кровеносные сосуды и инфильтраты из мононуклеаров, плазматических клеток

### Глазной подтип.

Клинически представлен сочетанием блефарита и конъюнктивита. Характеризуется следующими клиническими признаками: слезотечение, эритема, отек век, конъюнктивальная и перикорнеальная инъекции глаз, ощущение инородного тела, сухость глаз, жжение или покалывание, зуд, фоточувствительность, ухудшение зрения, кисты на веках. Может сопровождаться рецидивирующим гордеолумом и халязионом. Нередко наблюдаются телеангиоэктазии по ресничному краю века. Беловатый налет в углах глаз. Рецидивирующий мейбомииит. Осложнения (редко): кератит, склерит, ирит, идиодоклит.

### Гранулематозная розацеа.

Эритема лица, выраженная существенно меньше, чем при классической розацеа или совсем незначительная. Плотные, желтые, коричневатые или красные папулы, которые при разрешении могут оставлять рубцы, локализующиеся преимущественно в области щек и периорифициально. Размеры папул варьируют, однако у одного больного они одинаковы. При диаскопии: папулы, располагающиеся на фоне эритемы, имеют желтоватое окрашивание.

### Грамнегативноерозацеа.

Является редкой формой дерматоза, обычно результатом длительной терапии местными или системными антибиотиками против грамположительных бактерий. Морфологически эта форма напоминает эритематозно-телеангиэктатическое и папулопустулезноерозацеа. Диагностический критерий – выявление грамнегативных бактерий *Proteus*, *Pseudomonas*, *E.colli*, *Klebsiellen*.

### Стероидиндуцированное розацеа.

Развивается вследствие продолжительной местной кортикостероидной терапии и проявляется стероидной кожей с атрофией, телеангиэктазиями, эритемой в виде темно-красных пятен, а также фолликулярными папулопустулами.

### Фулминантное (молниеносное) розацеа

Напоминает конглобатное акне и отличается внезапным началом, выраженной себореей, сливающимися узлами и фистулами, склонностью к рецидивам.

### Болезнь Морбигана или плотный персистирующий отек лица

Характеризуется следующими признаками: на фоне типичных для розацеа элементов – плотный, не сохраняющий ямки при надавливании, отек на лбу, подбородке, веках, носу, щеках; выраженный отек темно-красного цвета с фиолетовым оттенком и переходом в индурацию; огрубение контуров лица.

### Распространенность подтипов розацеа.

Частота встречаемости подтипа I (эритемато-телеангиэктатический) в 4 раза выше, чем подтипа II (папуло-пустулезный). К дерматологам чаще обращаются больные с подтипом II, поскольку для адекватной терапии требуется проведение дифференциальной диагностики и индивидуальный подбор препаратов. Подтип III (фиматозный) встречаются у 1—4% пациентов с розацеа, чаще у мужчин.

### Дифференциальная диагностика

*Перемежающиеся (непостоянные)* - клинические проявления, возникающими во время обострений, высыпания отсутствуют между рецидивами. При этой форме характерна подострая или острая вазодилатация (приливая эритема), воспалительные поражения в виде папул и пустул, очаговая или околоочаговая эритема. Диффузная эритема центральной части лица, связана с гиперемией и острым воспалением розацеа и НЕ связана с длительно расширенными поверхностными кровеносными сосудами кожи.

*Постоянные (стойкие)* - присутствуют как во время обострений заболевания, так и в периоды между ними. Диффузная эритема центральной части лица. Связана с

длительно расширенными поверхностными кровеносными сосудами кожи, телеангиэктазии, фиматозные изменения, увеличение степени выраженности во время обострения розацеа.

#### Диагностические критерии розацеа.

В 2018 году National Rosacea Society (NRS) предложили обновленные диагностические критерии розацеа, основанные на оценке фенотипа.

Диагностические критерии (наличие только данных критериев позволяют установить диагноз):

- фиксированная центральная эритема лица с характерным чертами, периодически усиливающаяся
- фиматозные изменения.

Главные критерии (для постановки диагноза требуются 2 или более критерия):

- эритема
- папулы и пустулы
- глазные симптомы (телеангиэктазии краев век, конъюнктивы; инфильтраты в роговице; склерит; склерокератит)

Дополнительные критерии:

- чувство жара, чувство жжения,
- отек,
- сухость,
- глазные симптомы.

Розацеа - фенотипически неоднородное заболевание: центральная эритема лица без папуло-пустул (ПП); центральная эритема лица с ПП; наличие фиматозных изменений, глазных признаков и симптомов; обширные телеангиэктазии лица; постоянная, нетранзиторная эритема лица, которая остается между обострениями розацеа. Симптомы в различные моменты времени у одного пациента могут отличаться в зависимости от обострения/ремиссии розацеа, возраста, длительности течения заболевания, частоты и продолжительности обострений.

Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel. Рекомендовано перейти от классификации с учетом подтипов розацеа к фенотипическому разделению. Фенотипный подход позволяет диагностировать и лечить розацеа в соответствии с особенностями течения болезни у конкретного пациента, а не группировать симптомы по заранее заданным подтипам → индивидуализация терапии, но переход к данной модели находится на начальном этапе

#### Лечение

В Европейских клинических рекомендациях выбор системной терапии в зависимости от подтипа розацеа. Препараты выбора при папуло-пустулезном, фиматозном и глазном подтипах розацеа: доксицилин (включая низкие дозы), тетрацилин, Бримонидин, Ивермектин, Метронидазол.

Методы наружной терапии розацеа в стадии разработки.

*Гидроксихлорохин.* Ji Li и др. в своем исследовании-опыте показали, что гидроксихлорохин ингибирует тучные клетки и выработку ими провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17A, CCL2) и способствует уменьшению клинических проявлений розацеа и розацеа-подобного дерматита. Гидроксихлорохин - 200 мг перорально 2 раза в день в течение 8 недель оказало выраженный терапевтический эффект у пациентов.

*Тимолол малеат.* 0,5% является неселективным  $\beta$ -блокатором (используется для лечения гемангиомы) вызывает вазоконстрикцию, индуцирует апоптоз и ингибирует ангиогенные факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и медиаторы воспаления - матриксная металлопротеиназа (ММР) -2, ММР-9 и интерлейкин (IL) -6. Были проведены исследования: 58 пациентов с розацеа и 58 пациентов с угревой сыпью лечили местным малеатом тимолола 0,5% каждую ночь перед сном в течение 8 недель. В результате тимолол 0,5% продемонстрировал выраженную эффективность в лечении акне (особенно при невоспалительных поражениях) и меньшую при розацеа. Но при этом был более эффективен при эритемато-телангиэктатических проявления заболевания, чем при папуло-пустулезных

*Миноциклин 1,5% пена.* 2 идентичных 12-недельных рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследования: 751 и 771 участник. Исследования: пациенты были случайным образом распределены в соотношении 2:1 для получения миноциклина 1,5% в виде пены и плацебо. Препарат назначали 1 раз в день в течение 12 нед. тонким слоем на все лицо, чтобы обеспечить обработку всего лица. В результате: у участников, получивших миноциклин 1,5%, по сравнению с контрольными лицами, отмечено значительно большее уменьшение количества воспалительных поражений, клиническая эффективность была установлена уже на 4 нед. в обоих исследованиях и сохранялась на протяжении всего периода лечения у более 1000 участников, ежедневное применение пены Миноциклина 1,5% в течение 12 недель оказалось безопасным и хорошо переносимым, 1,5% пена миноциклина является эффективным, безопасным и хорошо переносимым лечением папулопустулярной розацеа от умеренной до тяжелой степени.

Выбор немедикаментозной терапии в зависимости от подтипа розацеа. Для деструкции телеангиоэктазий применяют высокоэнергетические лазеры, генерирующие свет с длиной волны 532, 577 и 585 нм, а также широкополосные импульсные источники света (IPL). Ультразвуковая терапия может быть эффективной при розацеа с воздействием частотами от 3 до 10 МГц в качестве нового метода была использована в терапии эритемато-телангиэктатической и резистентной розацеа. Технология ультразвуковых волн способна подавлять матричные металлопротеиназы, что дает противовоспалительный эффект. При использовании двухчастотного ультразвука были привлечены 42 пациента с резистентными формами розацеа. Методика заключалась : 10-минутная обработка лица с частотой 3/4,5 МГц и постоянной волной 4,5 МГц в течение первой нед. 2 раза в нед., затем с интервалом в одну нед., общая продолжительность 12 нед. В результате: уменьшение индекса эритемы с 16,3 до 12,7, снижение трансэпителиальной потери воды с 35,8 до 22,8, пациенты отметили улучшение самочувствия. Долгосрочного наблюдения не было. При использовании МИКРОФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК были привлечены 91 пациент с эритемато-телангиэктатической розацеа. Методика. 1-2 курса: в 1 группе назначали низкую плотностью обработки (15 линий обработки на квадрат площади) обработки, во 2-й - высокую (30 линий обработки на квадрат площади). Лечение проводилось с интервалом 14 +/- 4 дня. В результате: через 90 дней у 75-91,3% пациентов обеих групп отмечен успех терапии, в виде уменьшения эритемы. Через год отмечено сохранение результатов.

Топическая терапия является предпочтительным для всех типов розацеа, за исключением гипертрофического, при котором наиболее эффективными оказываются хирургическое лечение и системные синтетические ретиноиды. В основе успеха терапии розацеа совместные усилия врача и пациента по определению провоцирующих факторов, которые строго индивидуальны: метеорологические факторы (солнечное излучение, высокие и низкие температуры, ветер и связанное с ним абразивное воздействие), алиментарные (горячие и газированные напитки, алкоголь, острые блюда и избыточный

объем пищи), нейроэндокринные (эмоциональные воздействия, климактерический синдром, эндокринопатии с улучшением кровообращения в бассейне сонных артерий), ятрогенные (системные препараты, вызывающие эритему лица, наружные препараты (водостойкая косметика и тонирующие препараты удаление которых требует применения растворителей, мыло).

Для минимизирования действие триггеров нужно: использование фотопротекторов, правильный уход за кожей, лечение коморбидной патологии.

*Фотопротекция* очень важна в лечении розацеа, поскольку тепло окружающей среды и УФ-излучение являются основными провоцирующими факторами. Применение правильно подобранного мягкого очищающего и увлажняющего средства противодействует нарушенной проницаемости кожного барьера, уменьшая тем самым признаки и симптомы раздражения кожи лица, связанные с заболеванием или использованием наружных средств. Солнцезащитные препараты должны подбираться с учетом повышенной чувствительности кожи, наименьшим раздражающим действием обладают индифферентные препараты (диоксид титана, оксид цинка), блокирующие ультрафиолетовое облучение кожи за счет своих физических свойств, препараты, содержащие химические УФ-фильтры не должны содержать лаурил-сульфата натрия, ментола и камфоры, должны включать силиконы (диметикон, циклометикон), значительно уменьшает раздражающее действие, обеспечивающие водостойкость и низкую комедогенность.

*Правильный уход за кожей* применение легких по консистенции маскирующих препаратов для ежедневного использования, наносить их тонким слоем 1-2 раза в день и в качестве основы для макияжа, который лучше использовать в форме пудры или взбалтываемой смеси, применение маскирующих средств не ухудшает течения розацеа и может позитивно влиять на качество жизни, важной составляющей терапии розацеа является восстановление барьерных функций кожи.

Ключевые принципы терапии розацеа согласно Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS) на 2019г.

#### Терапия первой линии.

Персистирующая стойкая эритема лица без папуло-пустулезных высыпаний:

1. Топические альфа-агонисты (Бримонидин, Оксиметазолин)
2. Лазерные технологии (IPL, PDL, KTP).

Диффузная центральная эритема лица и папуло-пустулезные высыпания:

1. Топический ивермектин
2. Топический метронидазол
3. Азелаиновая кислота
4. Топические альфа-агонисты
5. Системный тетрациклин
6. Изотретиноин

#### Новые методы в лечении розацеа.

*Солантра (1% ивермектин).* Крем для наружного применения, наносить один раз в сутки (желательно вечером). Ежедневный уход за чувствительной кожей лица: очищающие, увлажняющие и солнцезащитные косметические средства. Транзиторная и стойкая эритема вследствие расширения мелких сосудов дермы. Сосудосуживающее средство.

*Мирвазо\* (0,5% бримонидина тартрат).* Гель для наружного применения, наносить один раз в сутки утром. Адренергические рецепторы играют ключевую роль в регуляции кровотока: двойной контроль входящих импульсов с нейронов и циркулирующих факторов в гладкой мускулатуре сосуда, существует несколько

подтипов адренергических рецепторов на поверхности гладкомышечных клеток сосудов:  $\alpha_1$ -адренергический рецептор,  $\alpha_2$ -адренергический рецептор. Локализация преобладающий тип сосудов: Гладкая мускулатура сосудов - крупные артерии (диаметром  $>200$  мкм), мелкие вены и артерии ( $<200$  мкм)

*Бримонидина тартрат.* Высокоселективный агонист  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов. В 1000 раз более селективен по отношению к  $\alpha_2$ -рецепторам, чем к  $\alpha_1$ -рецепторам. Показания при лечении глазных болезней: лечение глаукомы/офтальмогипертензии,  $>20$  лет документально подтвержденные благоприятные данные по безопасности. Эритема лица, согласно опубликованным данным наблюдается у пациентов с розацеа в  $\approx 87\%$  случаев и трудно поддается терапии. Используется в виде 0,5% или 0,33% геля специально разработан для лечения эритемы лица при розацеа. Это первый препарат, одобренный FDA по данному показанию. Эффективность: 1. Оказывает прямое противовоспалительное действие за счет модуляции функции сосудистого барьера; 2. Ингибирует активность тучных клеток, индуцированных LL37<sup>22</sup>

*Мирвазо® Дерм.* Средство для лечения эритемы лица при розацеа – селективный альфа2- адреномиметик. Гель для наружного применения 1 г содержит бримонидина тартрат - 5,0 мг (гель бримонидина тартрата 0,5%). Противопоказания к применению: Повышенная чувствительность к бримонидину или к любому из вспомогательных веществ, детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата для данной возрастной категории не установлена), одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (например, селегилин или моклобемид), и трициклическими (имипрамин) и тетрациклическими (мапротилин, миансерин и мirtазапин) антидепрессантами, оказывающие влияние на норадренергическую передачу. С осторожностью: беременность и нарушение функции печени и почек. Способ применения и дозы: Наносить 1 раз в сутки только на лицо, небольшое количество геля тонким слоем наносят на кожу каждой из 5 зон лица (лоб, подбородок, нос, щеки), избегая попадания препарата в глаза, на веки, губы, рот и слизистую оболочку носа, максимальная рекомендуемая суточная доза препарата, разделенная на 5 частей в соответствии с областями нанесения, составляет 1 г (что примерно соответствует размеру 5 спичечных головок). Лечение следует начинать с небольшого количества геля (меньше максимальной суточной дозы) в течение не менее 1 недели с постепенным его увеличением. Особые указания: не наносить на раздраженную кожу или открытые раны, на область вокруг глаз, в случае выраженного раздражения или аллергии необходимо прервать лечение препаратом, возможно использовать совместно с другими лекарственными препаратами при условии, что они наносятся только после высыхания препарата Мирвазо® Дерм, а не одновременно с ним, после нанесения и высыхания препарата Мирвазо® Дерм возможно использование косметических средств. Побочные действия: Эритема, зуд, приливы, ощущение жжения кожи и побледнение кожи в месте нанесения: отмечены у 1,2–3,3% пациентов при проведении клинических исследований, как правило, это были реакции легкой или средней степени тяжести, которые не приводили к прекращению лечения, учитывая данные всех проведенных клинических исследований, случаи обострения симптомов были отмечены у 16% пациентов. Эритема/приливы как нежелательное явление терапии гелем Мирвазо® Дерм. Возникает вследствие ответа сосудов на вазоконстрикцию бримонидином: существует у 10–20% пациентов, развивается в первые 2 недели терапии, возникает в двух промежутках времени: 3-6 ч. («парадоксальная эритема») и 10-12 ч. после нанесения.

Для грамотного использования нужно: подбор индивидуальной дозы – вначале тест на небольшом участке, затем использование небольшого количества геля тонким слоем, не превышать дозировку (максимальная доза, указанная в ИМП – 1 г), не наносить

чаще одного раза в день. Очищение: подготовка кожи перед использованием геля. Использование высокой фотопротекции всегда (даже в пасмурные дни и зимой).

*Бримонидин* – основные клинические исследования III фазы. Исследования III фазы с режимом дозирования – нанесение один раз в сутки в течение 29 дней (США). Два идентичных многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых исследования в параллельных группах (исследование 1А, n=260; исследование 1В, n=293; всего n=553 пациентов). Пациенты с розацеа и эритемой умеренной и тяжелой степени, а также с  $\leq 2$  воспалительными поражениями на лице. Долгосрочное (52-недельное, n=449 пациентов) исследование безопасности и эффективности (США). Многоцентровое открытое несравнительное исследование. Пациенты с розацеа и эритемой умеренной и тяжелой степени, без ограничения количества воспалительных элементов на лице. В результате быстрое наступление эффекта у большой группы пациентов. Гель бримонидин был значимо более эффективен, чем плацебо (основа геля) ( $P < 0,001$ ) через 30 минут после нанесения в день.

Бримонидин - приемлемый профиль безопасности при долгосрочном (1 год) применении: У 31% пациентов зафиксировано как минимум 1 НЯ, связанное с препаратом, у 14,9% пациентов - как минимум 1 НР, связанное с препаратом, которое приводило к прекращению лечения, частота возникновения НР, связанных с препаратом, была выше в 1 квартале (21,4%), чем во всех остальных кварталах (4,2–7,7%), большинство НР были дерматологическими по своей природе и легкими или умеренными по степени тяжести. Нежелательные явления: гиперемия 9,1%, эритема (ухудшение) 6,5%, розацеа (ухудшение) 3,6%, ощущение жжения на коже 3,3%, раздражение кожи 3,1%, контактный дерматит 2,2%, зуд 2,0%.

*Солантра*. Противомикробное и противопротозойное средство. Крем для наружного применения ивермектин 10,0 мг (крем ивермектина 1%). Механизм действия связан как с противовоспалительными эффектами ивермектина, так и со способностью ивермектина вызывать гибель клещей *Demodex*. Противовоспалительное действие путем подавления выработки воспалительных цитокинов. Гибель паразитов посредством селективного связывания и высокого сродства к глутамат-регулируемым хлорным каналам, находящимся в нервных и мышечных клетках беспозвоночных. Противопаразитарное действие ивермектина: Ивермектин связывается выборочно и с высоким сродством с глутамат-зависимыми каналами передачи ионов хлора между нервом беспозвоночных и мышечными клетками; Связываясь с каналом, ивермектин держит канал открытым, что приводит к параличу и гибели паразитов. Действие ивермектина в ГАМК-регулируемых хлоридных каналах в межнейронном синапсе паразита. Показания лечение воспалительных поражений кожи при розацеа (папуло-пустулезная форма) у взрослых пациентов. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата для данной возрастной категории не изучалась с осторожностью: нарушение функции печени. Способ применения небольшое количество крема (размером с горошину) тонким слоем нанести на кожу каждой из 5 зон лица: лоб, подбородок, нос и щеки, 1 раз в сутки, ежедневно до 4 месяцев, при необходимости курс лечения можно повторить. При отсутствии улучшения после 3 месяцев применения препарата лечение следует прекратить. Побочное действие: чувство жжения, раздражение кожи, зуд и сухость кожи были отмечены менее чем у 1% пациентов, получавших лечение лекарственным препаратом при проведении клинических исследований. Как правило, данные реакции носят легкий или умеренный характер и обычно ослабевают при продолжении терапии.

*Ивермектин крем 10 мг/г*: обзор ключевых клинических исследований показал: Эффективность и безопасность крема ивермектина 1% при применении 1 раз в сутки у пациентов с умеренной и тяжелой папуло-пустулёзной розацеа (3-4 балла по IGA\*) в возрасте 18 лет и старше в рамках двух многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых 12-ти недельных исследованиях III фазы с одинаковым дизайном (часть А, n=1371 пациентов). Два многоцентровых, рандомизированных (продолжение части А) в параллельных группах исследования по оценке долгосрочной безопасности и эффективности крема ивермектина 1% при применении 1 раз в сутки в сравнении с гелем азелаиновой кислоты 15% при применении 2 раза в сутки у пациентов с умеренной и тяжелой папуло-пустулёзной розацеа в возрасте 18 лет и старше (часть В, n=1258 пациентов). Постоянное клиническое улучшение при длительном применении крема ивермектина 1% по сравнению с азелаиновой кислотой. Благоприятный профиль безопасности крема ивермектина 1% на протяжении 52 недель терапии розацеа. Применение ивермектина крема один раз в сутки было значимо эффективнее, чем применение метронидазола крема два раза в сутки. Эффективность 1% крема ивермектина в лечении глазных и кожных проявлений розацеа. 10 пациентов с розацеа наносили 1% крем ивермектина 1 раз в день на лоб, подбородок, нос, щеки и на закрытые веки, избегая попадания крема в глаза. Оценивали: индекс поражения глазной поверхности (OSDI), кожные и глазные симптомы (блефарит с телеангиэктазиями и дисфункцией мейбомиевой железы, покраснение конъюнктивы, стабильность прекорнеальной слезной пленки (TBUT) и окрашивание флуоресцеином роговицы. Период наблюдения от 5 до 12 мес. В результате: OSDI ↓ на 8-й неделе лечения ( $38,5 \pm 21,7$ ,  $P = 0,004$ ), через 16 недель блефарит и покраснение конъюнктивы значительно уменьшились, окрашивание флуоресцеином роговицы и TBUT показали значительное улучшение, побочных эффектов не наблюдалось.

### **Глава 3. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОНИХОМИКОЗОМ СТОП.**

Онихомикоз (греч. *ονυχ*, *onychos* — ноготь, *μυkes* — грибок) — инфекционное заболевание ногтей, вызываемое грибами-дерматофитами, недерматофитами и дрожжевыми грибами. Является наиболее распространенным заболеванием ногтевых пластин.

Заболевание отличается высоким уровнем показателей заболеваемости: во всем мире регистрируется около 10%, в России - 15 млн. человек, по отдельным медицинским учреждениям заболеваемость доходит до 20-40%, а среди всех заболеваний ногтей онихомикоз стоп составляет до 50%, т.е. имеется тенденция к росту заболеваемости.

Название дерматофитий (*Tinea*) появилось в Древнем Риме. К середине XIX века открыты возбудители дерматофитий, кандидоза и плесневых грибов. На рубеже XIX-XX вв. описаны почти все основные микозы человека и их возбудители. В настоящее время список потенциальных возбудителей микозов включает более 400 видов грибов.

#### **Этиология и эпидемиология**

Дерматомицеты	Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	Плесневые грибы-недерматомицеты.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Trichophyton rubrum</i></li> <li>• <i>Trichophyton mentagrophytes</i></li> <li>• <i>Epidermophyton floccosum</i></li> <li>• <i>Microsporum gypsum</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida albicans</i></li> <li>• <i>Candida parapsilosis</i></li> <li>• <i>Candida tropicalis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aspergillus flavus</i></li> <li>• <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>.</li> </ul>

Основным инфекционными агентами при онихомикозах стоп являются грибы рода *Candidasp.* и *Trichophyton*, реже регистрируются плесневые возбудители.

Грибы вызывают заболевание, попадая в пластинку, ложе, матрикс и проксимальный валик ногтя. Видимые изменения ногтевой пластинки являются результатом инфицирования какой-нибудь из перечисленных структур, причем не обязательно самой пластинки.

МКБ-10:

B35.1 Микоз ногтей

B37.2 Кандидоз кожи и ногтей

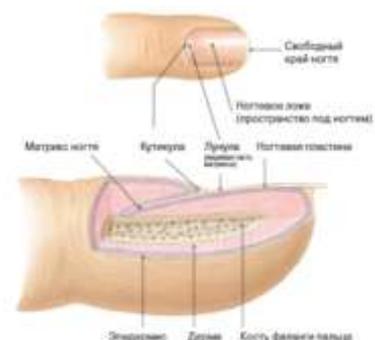
ПРЕДРАСПОЛОГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ МИКОЗОВ/ОНИХОМИКОЗОВ:

1. Периферическое нарушение гемодинамики;
2. Ожирение;
3. Патология стопы (*Hallux valgus* и др.);
4. Деформация ногтевой пластины и ониходистрофии;
5. Псориаз;
6. Сахарный диабет;
7. Постоянные микротравмы ногтя;
8. Иммуносупрессия (ВИЧ/СПИД).

Ожирение стоит на втором месте среди predisposing заболеваний приводящих к онихомикозу и микозу. Почти каждый третий больной псориазом, с деформацией ногтевой пластины, страдает от онихомикоза. Возможно аутосомно-доминантное наследование восприимчивости к *T. Rubrum*.

В строении ногтя выделяют три основные части: ногтевая пластинка, ногтевое ложе, матрикс.

Область сочленения ногтевой пластинки и ложа максимально удовлетворяет требованиям обитания грибов.



Форма онихомикоза зависит от места внедрения грибковой инфекции. Наиболее частой формой является дистально-латеральный онихомикоз. Проксимальный онихомикоз - редкая форма, гриб проникает ногтевую пластину со стороны заднего кожного валика. Белый поверхностный онихомикоз типичен для ВИЧ-инфицированных, степень пенетрации ногтя дерматофитами.

#### ПАТОГЕНЕЗ ОНИХОМИКОЗОВ.

Грибковый возбудитель: разрушает кератин, создает условия для своего размножения – грибковую колонию, ищет защиту от факторов внешней среды, может вызывать ответную реакцию со стороны макроорганизма

При онихомикозе существует противостояние двух сил: грибковой колонии, естественного роста ногтя. Прогрессирование онихомикоза- скорость продвижения гриба превосходит скорость отрастания ногтя. Регрессирование онихомикоза- естественный рост ногтя выталкивает колонию гриба. Рост ногтевых пластин на ногах происходит медленнее, чем на руках. Самый медленный рост ногтя демонстрирует ноготь больного пальца ноги. Самый медленный темп роста ногтя наблюдается у людей старше 60 лет



Время отрастания ногтевых пластин, мес

Локали- зация Возраст				
15-24 года	1	5	5	10
25-59 лет	2	7	7	14
> 60 лет	3	10	10	18

Поражение ногтевой пластинки при грибковом заболевании характеризуется тремя основными клиническими признаками:

Изменение цвета	Утолщение (подногтевой гиперкератоз)	Разрушение
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При онихомикозе ноготь может становиться белым, серым, желтым, коричневым, разных оттенков, иногда черным или зеленым. наличие акне легкой степени тяжести (менее 10 папулопустулезных элементов)</li> <li>• Прежде всего ногтевая пластинка или становится непрозрачной, или между ней и основанием (ложем) ногтя появляется зазор, в котором располагаются сами возбудители – дерматомицеты, и другие микробы, слущенные клетки кожи и другие вещества.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наблюдаемое при грибковых заболеваниях утолщение ногтя, как правило, вызвано утолщением не столько самой ногтевой пластинки, сколько ногтевого ложа.</li> <li>• Подногтевой гиперкератоз – усиленное ороговение ногтевого ложа – является реакцией на внедрение грибка.</li> <li>• Роговые массы в ногте нарастают со временем и препятствуют эффективному лечению онихомикозов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При отсутствии лечения грибковая инфекция распространяется во всю толщину ногтевой пластинки, что приводит к ее расслоению и онихолизису.</li> <li>• Мицелии гриба проникают в разные отделы ногтя и вызывают его дистрофические изменения.</li> <li>• Разрушение ногтевой пластинки от свободного края, может происходить и в начале инфицирования грибковой инфекцией, но как правило, разрушение ногтя наблюдается одновременно с утолщением.</li> </ul>

### Клинические типы поражения ногтевой пластинки

I. Дистально-латеральный тип, при котором наблюдается повреждение гипонихия и эпонихия ногтевого ложа, а также внутренней поверхности ногтевой пластинки. Из-под латерального и дистального краев ногтевой пластинки грибы попадают в ложе ногтя. Ногтевое ложе отвечает на внедрение гриба ускоренной пролиферацией своих клеток. Утолщение рогового слоя у краев ногтевого ложа нарушает соединение ложа с пластинкой ногтя, поэтому на ранних стадиях дистальной формы онихомикоза преобладают слабо выраженные явления онихолизиса. Очутившись в ногтевом ложе, грибы распространяются в проксимальном направлении. Распространение зоны онихолизиса приводит к отслоению все большей поверхности ногтевой пластинки. Грибы проникают в ногтевую пластинку, вызывая ее медленное разрушение. Они могут проникать в матрикс, приводя к дистрофическим изменениям ногтя. Так заболевание переходит в новую форму - тотальное дистрофическую. Дистально-латеральная форма онихомикоза, вызванного недерматомицетами, может быть вторичной. В этом случае грибы попадают в ноготь с уже имеющейся зоны онихолизиса с дистрофией ногтевой пластинки. Это особенно характерно для пожилых пациентов с длительно существующими изменениями ногтей. Грибы заселяют трещины в ногте, участки между

гребешками ногтевого ложа, запустевшие сосуды. Далее развивается гиперкератоз ногтевого ложа и медленно разрушается пластинка.

II. Белый поверхностный онихомикоз, вызываемый *T. mentagrophytes* - инфекция собственно ногтевой пластинки с первичным поражением с дорсальной поверхности. Живущий на поверхности грибок разрушает пластинку перфорирующими гифами, пробивающими слои кератина, а также в результате действия кератиназ. Процесс может захватывать все слои пластинки. Этот вид онихомикоза поражает преимущественно ногти I и V пальцев ног, наиболее подверженных травматизации обувью при ходьбе.

III. Проксимальный тип - грибы проникают под проксимальный валик и оказываются в конечной части матрикса. Отсюда они проникают под пластинку ногтя, в ложе, или остаются в матриксе, вызывая дистрофические изменения в ногте. Конкретный способ прохождения через проксимальный валик, внедрения в матрикс и развитие дальнейших событий зависят от типа грибка-возбудителя. *T. rubrum* инфицирует кожу проксимального валика, кутикулу ногтя и обычно попадает через матрикс сразу в ногтевое ложе. Повреждение матрикса приводит к изменениям ногтевой пластинки - неровностям, бороздам и трещинам. При кандидозе ногтей сначала обычно возникает паронихия - воспаление проксимального валика. Отек, утолщение и изменение формы валика приводят к тому, кутикула отделяется от дорсальной поверхности пластинки. В результате грибы попадают в матрикс ногтя, из матрикса проникают в пластинку и в ложе, что может проявляться как онихолизис. Изменения матрикса при любом виде проксимального онихомикоза могут приводить к дистрофии ногтя, разрушению и утрате ногтевой пластинки.

IV. Эндоникс - тип поражения ногтевой пластинки, при котором ноготь полностью по всей площади теряет свою прозрачность, становится мутным, утолщается, но при этом не наблюдается подногтевого гиперкератоза и какого-либо воспаления окружающих тканей.

V. Тотальная дистрофическая форма онихомикоза может развиваться из любых описанных выше, но чаще развивается при дистальном типе поражения ногтей. Распространение грибка приводит к тому, что поврежденными оказываются и ложе, и пластинка, и матрикс ногтя. Ногтевая пластинка отслаивается от ложа в результате выраженного подногтевого гиперкератоза. В некоторых случаях наблюдается распад ногтевой пластинки. Новая пластинка плохо отрастает из-за поражения матрикса. Тотальная дистрофическая форма наблюдается при длительном течении онихомикоза, вызванного *T. rubrum*, а также при хроническом кожно-слизистом (гранулематозном) кандидозе.

#### Классификация онихомикозов (А.М. Ариевич - 1967 г.)

1. Нормотрофический тип (толщина и конфигурация ногтевой пластинки сохраняется, изменяется лишь ее цвет и прозрачность) — представляется в виде полос и «секторов» поражения ногтевых пластинок без их утолщения и подногтевого гиперкератоза, с выраженной ломкостью, желто-серым цветом, иногда с онихолизисом, серозным отделяемым из-под ногтя. При поражении ногтя со свободного края говорят о дистальной форме поражения, при локализации в боковых отделах ногтевой пластинки — о латеральной.

2. Гипертрофический тип (ногтевая пластинка существенно утолщается за счет подногтевого гиперкератоза) — возникает при длительном существовании нелеченного или плохо леченного онихомикоза; гипертрофируется вначале не сама ногтевая пластинка, а развивается подногтевой гиперкератоз (онихауксис); утолщение

самого ногтя свидетельствует о многолетнем течении ониомикоза. В таких случаях утолщение ногтя может сохраняться еще в течение 1,5–2 лет после завершения полноценного лечения, элиминации грибов и разрешения подногтевого гиперкератоза.

3. Онихолизический тип поражения ногтя, характеризуется истончением ногтевой пластинки, онихолизисом со свободного края и изменением цвета в грязно–серый. При этом дистальные части ногтей отделяются от ногтевого ложа с одного или обоих боковых краев и укорачиваются в дистальнопроксимальном направлении, так как ломаются или стачиваются. При отделении ногтевой пластинки с одного или обоих боковых краев ногти приобретают клювовидную или конусовидную форму. Вероятно, не следует выделять в самостоятельный тип, так как онихолизис, как симптом, может наблюдаться и при нормотрофическом, и при гипертрофическом типе поражения.

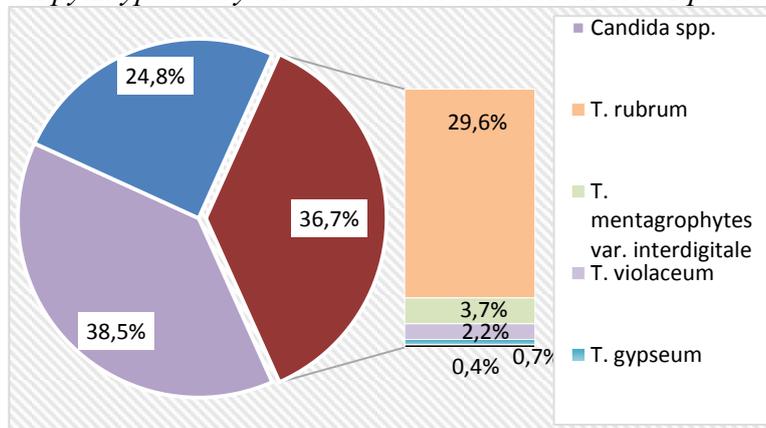
4. Атрофическим тип поражения ногтя - его истончение и нарушение роста. По изначальной причине, вызывающей атрофию, такое поражение следует разделить на две категории: 1) вторично-атрофический тип изменения ногтевой пластинки, возникающий в результате частых и длительных механических чисток ногтя (то есть, как следствие желания больного избавиться от гриба); 2) первично-атрофический тип, возникающий непосредственно как проявление грибкового поражения — встречается редко.

Дифференциальную диагностику ониомикозов проводят с: заболеваниями кожи, соматическими заболеваниями, инфекционными заболеваниями, опухолью, лекарственными реакциями, психосоматическими заболеваниями, врожденными

Ретроспективный анализ: 270 положительных заключений культуральной диагностики (ГБУЗ ККВД МЗ КК, 2017-2019 гг. ).

#### Клиническое течение ониомикозов стоп в Краснодарском крае.

*Структура возбудителей ониомикозов стоп в Краснодарском крае:*



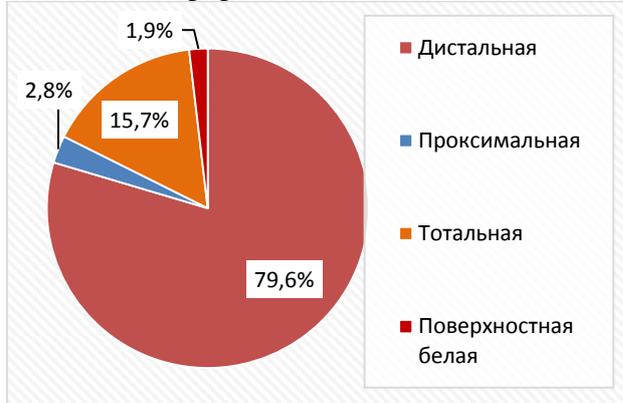
Ретроспективный анализ: 270 положительных заключений культуральной диагностики (ГБУЗ ККВД МЗ КК, 2017-2019 гг. ).

Основным инфекционными агентами при ониомикозах стоп являются грибы рода *Candida*spp. и *Trichophyton*, реже регистрируются плесневые возбудители.

*Клиническое течение онихомикозов стоп в Краснодарском крае.  
Клинические типы заболевания:*



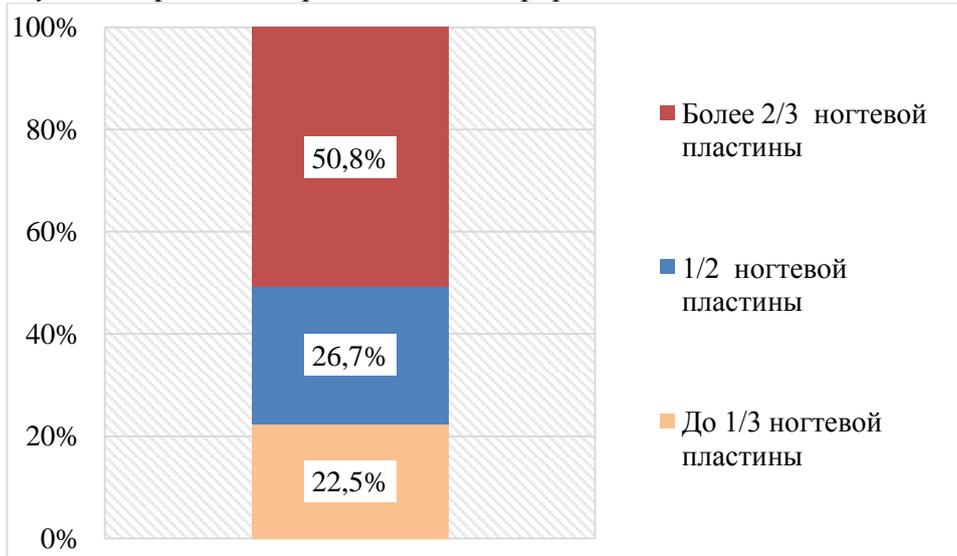
*Клинические формы заболевания*



*Количество пораженных ногтей*



*Глубина поражения при дистальной форме*



Распространенность онихомикозов в зависимости от клинического типа: нормотрофический составляет 52,2%, гипертрофический - 28,4% и атрофический 19,4%. По клиническим формам распространенность так же различается, наиболее распространена дистальная форма – 79,6%, ей уступают тотальная (15,7%) и проксимальная (2,8%)

формы. Чаще встречается поражение сразу нескольких ногтей (90,4%). При дистальной форме как правило глубина поражения достигает более 2/3 ногтевой пластины (50,8%).

Ретроспективный анализ: 324 амбулаторных карт (ГБУЗ ККВД МЗ КК, 2017-2019 гг.).

Чаще встречались:

- ✓ дистальная форма;
- ✓ нормотрофический тип;
- ✓ распространенный процесс.

Положительные и отрицательные эффекты терапии онихомикозов стоп, которая требует комплексного подхода.

Ретроспективный анализ: 324 амбулаторных карт (ГБУЗ ККВД МЗ КК, 2017-2019 гг.).

Чаще встречались:

- ✓ дистальная форма;
- ✓ нормотрофический тип;
- ✓ распространенный процесс.

### Диагностика

Важной остается проблема выбора методов диагностики онихомикозов. В нашей стране чаще всего используются микроскопическое и культуральное исследования. Микроскопия обладает высокой чувствительностью, но не позволяет идентифицировать возбудителя. По данным отечественных и зарубежных исследователей, чувствительность культурального метода составляет всего 30–50%.

При лабораторной диагностике онихомикоза используют основные микологические методы: микроскопическое исследование, культуральное исследование и исследование молекулярно-биологическими методами.

Согласно стандарту лечения больных с онихомикозом в России (Приказ №747 от 11.12.2007 г. Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации), для диагностики требуется только микроскопическое исследование. Молекулярно-генетические методы выявления возбудителей онихомикоза находятся на стадии внедрения в практику микробиологической лаборатории.

1. Сбор материала Участок ногтя, который надо взять, определяется формой онихомикоза. Так, при поверхностной форме онихомикоза следует делать соскобы с поверхности ногтевой пластинки. При самой распространенной дистальной подногтевой форме наиболее жизнеспособные грибы располагаются под ногтевой пластинкой. Материал, который направляют на исследование, должен включать не только обрезок ногтевой пластинки, но и соскоб с ногтевого ложа, из-под пластинки. Кроме того, следует захватывать и области неизмененного ногтя, поскольку на границе между ними и пораженными участками ногтя располагаются самые активные грибы. При проксимальной подногтевой форме брать материал трудно. В этих случаях иногда, особенно если собираются проводить гистологическое исследование или дифференциальную диагностику, предпринимают биопсию ногтя. При паронихиях делают соскобы с проксимального валика и из-под него. Во всех случаях, чтобы избежать бактериальной контаминации, перед взятием образца следует обработать ноготь этиловым спиртом.

2. Микроскопическое исследование. Чаще всего микроскопию проводят с помощью гидроксида калия (КОН). Для лучшей визуализации элементов грибов, добавляют в патологический материал флюорохром – калькофлюор белый, и препарат просматривают в люминесцентном микроскопе. Однако, микроскопическое исследование позволяет

сделать заключение только о грибковой природе инфекции, но не о виде гриба-возбудителя. Кроме того, прямая микроскопия иногда дает ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

3. Культуральное исследование. Проводят посев материала на стандартную среду Сабуро, часто с добавками антибиотиков. В диагностике дерматофитных инфекций принято добавлять в среду Сабуро циклогексимид, подавляющий рост грибов-контаминантов, попадающих из воздуха. Существуют готовые коммерческие среды с добавками антибиотиков и циклогексимида. Следует помнить, что многие плесневые грибы-недерматофиты и некоторые виды *Candida* не растут на среде с циклогексимидом, поэтому рекомендуется делать посев на среду Сабуро с циклогек- 25 симидом и на среду без него. Идентификацию видов обычно проводят при микроскопическом исследовании выросшей культуры или путем пересева на селективные среды. Следует учесть, что некоторые плесневые грибы, в том числе дерматофиты, в культуре вырастают медленно, за 2-3 недели. Даже при соблюдении всех правил сбора материала, при хорошем оборудовании лаборатории и высокой квалификации ее персонала число положительных результатов культурального исследования очень невелико.

#### Дополнительные методы исследования

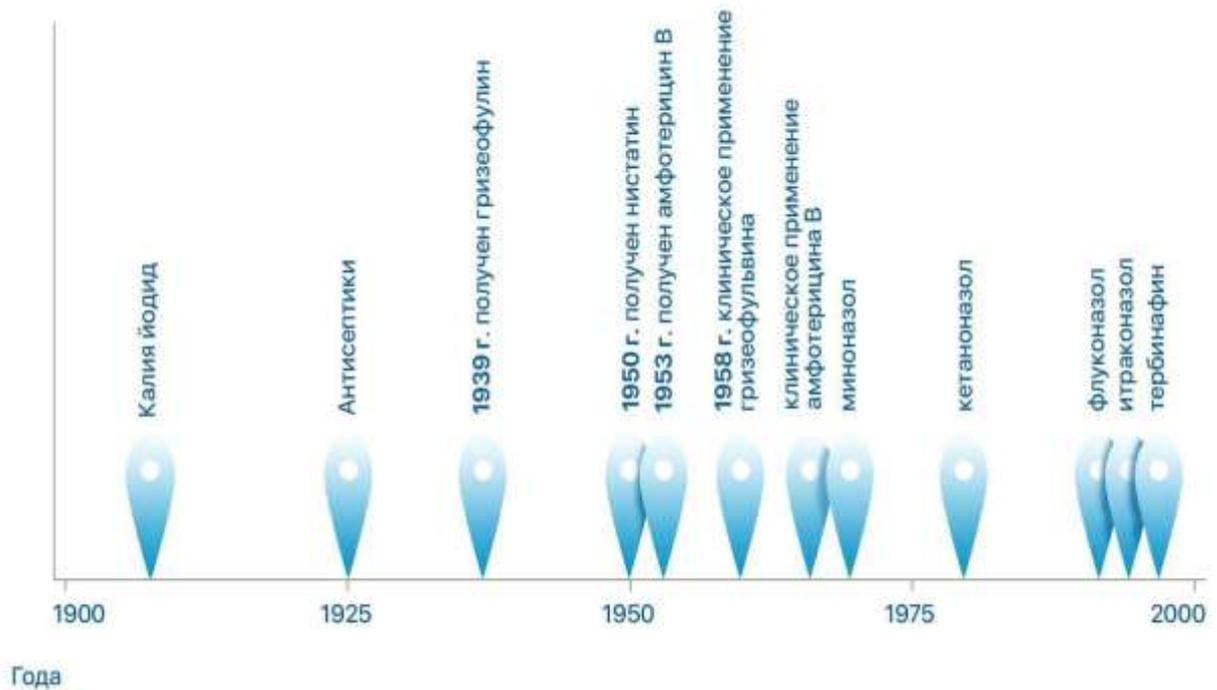
Гистологическое исследование. Высокочувствительный методом диагностики и выявляет онихомикоз в 98% случаев. Однако, этот метод, как и метод микроскопии не позволяет определить видовую принадлежность возбудителя. К тому же это более дорогостоящий, трудоемкий и длительный метод исследования, чем прямая микроскопия биоматериала. Проведение гистологического исследования при диагностике онихомикоза экономически невыгодно, но в некоторых случаях при подозрении на онихомикоз, обусловленный недерматомицетами, может быть единственным методом его доказательства при отсутствии посева. ПЦР-диагностика. С начала XXI века происходит внедрение в практику полимеразной цепной реакции — молекулярно-генетического метода, позволяющего быстро, в течение 24 часов, установить вид обнаруженного микромицета. В России наиболее доступен способ диагностики онихомикоза с использованием тестсистемы «ТрифАм» ООО НПФ «Гентех» (Москва, Россия). Недостаток способа – выявление в патологическом материале только двух представителей дерматомицетов: *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton interdigitale*.

В последние годы в клиническую практику активно внедряется ПЦР-диагностика *Tr. rubrum* и *Tr. mentagrophytes var. interdigitale*. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью, но на данный момент доступен не во всех лечебно-профилактических учреждениях. Способ диагностики онихомикоза с помощью мультиплексной ПЦР позволяет определять родовую принадлежность дерматомицетов (использование универсальных пандерматофитных праймеров) и только один вид *Trichophyton rubrum*, наиболее частого этиологического агента онихомикоза, в одной реакции, независимо описан в двух работах с применением различных систем праймеров. Недостаток этого способа - возможность идентификации только дерматомицетов, и при его применении не решается проблема определения других этиологических агентов онихомикоза, таких как дрожжевые грибы и нитчатые недерматомицеты, а как следствие – его узкая специфичность.

#### Современные методы лечения онихомикозов

Современные методы лечения онихомикозов включают в себя местную и системную терапию.

#### История противогрибковых препаратов



### Классификация антимикотических препаратов.

#### По действию выделяют:

- Фунгицидные антимикотики (приводят к гибели грибковой клетки);
- Фунгистатические антимикотики (останавливается образование новых клеток грибок).

#### По механизму действия:

- Повреждающие внешние оболочки клеток грибов – клеточную стенку и мембрану;
- Действующие на внутриклеточные процессы (размножение, синтез белков, нуклеиновых кислот и др.)

#### По способу назначения:

- Системные лекарственные вещества.
- 2. Местные (топические) лекарственные вещества..

Оптимальная терапия является комбинированная. Сочетание преимуществ местной и системной терапии, избегая или минимизируя недостатков каждого метода. Повышение эффективности лечения системными антимикотиками за счет предотвращения рецидивов. Уменьшение дозы и сокращение сроков назначения системного препарата, тем самым снижение вероятности возникновения побочных эффектов.

Положительные и отрицательные эффекты терапии онихомикозов стоп, которая требует комплексного подхода.

К свойствам системных противогрибковых препаратов относят:

1. Высокая кератинофильность → длительно сохраняются в ногте;
2. Риск общесоматических побочных реакций

3. Противопоказаны пациентам с гепато-ренальной сопутствующей патологией, беременным и кормящим женщинам

К свойствам топических противогрибковых препаратов относят:

1. Высокие концентрации на поверхности ногтя → фунгицидное действие на большинство возбудителей
2. Низкий риск общесоматических побочных реакций
3. Низкая тропность к ногтевой пластине → необходимость продолжительного применения
4. Не всегда достигают возбудителя в ногтевом ложе и матриксе.

Чаще регистрируются случаи резистентных форм заболевания. Отмечается склонность к развитию рецидивов после терапии и негативное системное влияние длительно протекающего заболевания. Так же причинами рецидива могут стать:

недолеченный микоз, как следствие неверной клинической оценки, неадекватного подбора терапии или некомплаентности пациента.

Реинфекции возникают по причине:

1. Недостатка профилактических мероприятий,
2. Неиспользования системной терапии,
3. Сохраняющийся источник инфекции вовне (в т.ч. «семейная инфекция»).

#### Физиотерапия в лечении онихомикозов.

Так же профилактикой рецидива является комбинированная терапия: как сочетание местной и системной терапии, так и антимикотическая терапия в сочетании с физиотерапией.

На основании анализа отечественных и зарубежных исследований можно сделать вывод: «физиотерапия + противогрибковые препараты» позволяет сократить дозировки и сроки назначения последних, а также расширяет этиологические показания к их применению.

Высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы.

При физиопроцедуре ток подводится контактно с помощью стеклянных электродов, заполненных инертным газом, частота генерируемых импульсов при этом составляет 22 кГц (надтональная), напряжение на выходе – от 3 до 5 кВ.

Ток вызывает следующие эффекты в тканях:

- Коронный разряд: сопровождается образованием слабого уф-излучения, озона и окислов азота;

- Осцилляторный эффект: изменение взаимодействия собственных полей электрических частиц тканей и межклеточной жидкости ведет к изменениям микроструктур белков, гидратации молекул и дисперсности коллоидов клетки, что приводит к активации нейтрофилов и макрофагов и формируется защитный барьер вокруг очага инфекции;

- Тепловой эффект: взаимодействие электрических колебаний с заряженными частицами биологических тканей приводит к линейным колебаниям

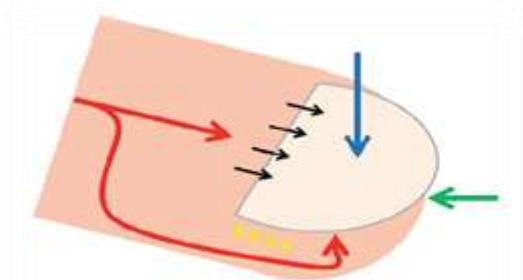


Figure 1. Methods of drug delivery into the nail plate. (Red) reticular delivery via the circulatory system, (Black) inclusion of drug into growth from the proximal nail fold, (Yellow) drug delivery from the lateral nail folds, (Blue) transungual drug delivery, (Green) subungual drug delivery with drug applied to the hyponychium and the underside of the lateral nail plate.

последних, в следствие чего создается трение с выделением эндогенного тепла (т.к. движение в вещественной среде), развивается рефлекторная вегетососудистая реакция, направленная на уменьшение температуры тканей, что приводит к раскрытию прекапиллярных сфинктеров, расширение сосудов.

Высокочастотный переменный синусоидальный ток: патогенетическое обоснование применения в терапии ониомикозов стоп.

У больных ониомикозами обнаружены нарушения микроциркуляции и оксигенации тканей в области ногтевого матрикса.

- К матриксу поступает недостаточно питательных веществ, необходимые ониомикозам для деления;
- Факторов иммунной системы, подавляющих активность возбудителей;
- Темпы излечения определяются выраженностью преобладания скорости линейного роста ногтей над скоростью продвижения возбудителя в направлении матрикса.

#### Научное исследование

Высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы обладает местным противогрибковым действием, восстанавливает микроциркуляторные изменения ногтевого ложа и матрикса и ускоряет рост ногтя.

Цель исследования. Разработать эффективный способ комбинированной терапии больных ониомикозом стоп, основанный на применении противогрибковых препаратов в комплексе с местным воздействием на очаги поражения высокочастотным переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы

Исследование проведено на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России клинической ГБУЗ ККВД МЗ КК в период с 2017 по 2019 годы.

I этап исследования включает в себя изучение механизмов действия высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы на грибковую инфекцию ногтя. Составляющие этапа включают:

- Качественное определение и оценка распределения в ногтевой пластине озона, возникающего при коронном разряде;
- Изучение противогрибкового действия на колониях возбудителей ониомикозов;
- Изучение влияния на показатели гемодинамики микроциркуляторного русла инфицированного грибами ногтя.

*1. Качественное определение и оценка распределения в ногтевой пластине озона, возникающего при коронном разряде.*

#### Материалы и методы.

- Инфицированную ногтевую пластину обработали 10% водным раствором йодида калия, смешанным с крахмалом
- Воздействие синусоидальным током высокого напряжения и малой силы
- Оценка распределения озона с помощью дерматоскопии по окрашиванию в синий цвет

Возникающий под действием высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы озон окисляет иодид-ион до йода, который даёт с крахмалом синее окрашивание:

#### Результаты.

Инфицированная грибами ногтевая пластина, предварительно обработанная 10% водным раствором KI, до (а) и после (б) воздействия на нее переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы.

- Зафиксировано окрашивание в темно-синий цвет поверхности и мелких углублений ногтевой пластины
- Выделяющийся при коронном разряде озон проникает в мелкие структуры ногтевой пластины

Для большей эффективности высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы при подногтевых формах онихомикозов необходимо состригать пораженную пластину, если это невозможно, перед каждой процедурой спиливать поверхность ногтя.

## 2. Изучение противогрибкового действия на колониях возбудителей онихомикозов.

### Материалы и методы.

*T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, плесневые грибы пересевали петлей на стандартную агаризированную среду Sabouraud в чашку Петри, одну половину которой ежедневно в течение 14 дней обрабатывали аппаратом «Радуга-АФ 119». Инкубировали при 28-30°C. Результаты роста оценивали на 7 и 14 дни.

Пересев *S. albicans* делали в 2 чашки на хромогенную среду Sabouraud (фирма Himedia, Индия), после предварительного разведения культуры в пробирке дистиллированной водой до 0,01 единицы плотности по Макфарланду (определяли с помощью денситометра Densimat, фирмы BioMerieux). Затем одну чашку однократно обрабатывали аппаратом «Радуга-АФ 119». Инкубировали при 36-37°C. Результаты роста колоний оценивали на 3 сутки.

Для каждого возбудителя эксперимент проводили на 10 чашках Петри.

- Методика обработки аппаратом «Радуга-АФ 119»: параметры воздействия тока надтональной частоты до 2 мА высокого напряжения, генерируемым с частотой 22 кГц с зазором над обрабатываемой поверхностью 1-2 мм. Экспозиция грибовидного электрода составляла 30-50 секунд на 1 см<sup>2</sup>.

- Фунгицидное действие оценивали путем подсчета среднего количества выросших колоний на всех чашках Петри, фунгистатическое – по ингибированию периферического роста колоний, которое определяли путем измерения диаметра самой крупной выросшей колонии.

### Результаты.

Возбудитель	Среднее число выросших колоний				Средний диаметр самой крупной колонии, мм			
	контроль		эксперимент		контроль		эксперимент	
	7 сут.	14 сут.	7 сут.	14 сут.	7 сут.	14 сут.	7 сут.	14 сут.
<i>T. rubrum</i>	1,60±	1,20±	0,70±	0±	0,70±	1,40±	0,40±	0,90±
	0	0	0	0,2	0	1	1	1
	,93	,80^	,26*	2*	,42	,26^	,60*	,22*

T. mentagrophytes	1	7	0	0,4	9	2	3	2
	0,70±	,90±	,70±	0±	,90±	8,80±	,80±	,30±
	0	0	0	0,1	0	0	1	0
	,94	,77^	,26*	6*	,50	,79^	,31*	,96*
	3	7	3	7	3	7	3	7
	сут.	сут.	сут.	сут.	сут.	сут.	сут.	сут.
C. albicans	1	1	1	2,	≤ 3			
Плесневые грибы	5	5	0	0,	1	5	1	1
	,20±	,60±	,40±	40±	7,90±	3,40±	,60±	,10±
	0	0	0	0,	2	3	0	0
	,70	,95	,16*	22*	,21	,91^	,70*	,48*

Примечание: \* – достоверность отличий от контроля; ^ – достоверность отличий от исходного уровня в каждой группе ( $p < 0,05$ ).

Большее число выросших колоний в интактных областях → фунгицидное действие.

Отсутствие периферического роста колоний *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* и плесневых грибов → наличие дополнительного фунгистатического эффекта.

3. Изучение влияния на показатели гемодинамики микроциркуляторного русла инфицированного грибами ногтя.

#### Материалы и методы.

##### Регистрировали

- значения средней линейной скорости кровотока ( $V_m$ , см/с);
- индекс периферического сопротивления Пурсело (RI);
- индекс пульсации Гослинга (PI);
- качественные характеристики доплерограмм.

Исследование включало 10 пациентов с онихомикозом стоп. Состояние тканевого кровотока оценивали до и через 10 минут после воздействия высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы\* на области ногтевого ложа и матрикса большого пальца стопы. Использовали УЗДГ (аппарат MyLabTwice с линейным ультразвуковым датчиком Esaote SL3116 - частотный диапазон 15-22 МГц):

- гемодинамика в микроциркуляторном русле изучалась не в отдельном сосуде, а в срезе ткани. Датчик располагали в двух областях – на середине проксимального валика ногтя и на латеральной поверхности пальца, в каждой из которых проводили измерения в 5 срезах. Акустический контакт обеспечивался через гелиевую подушку.

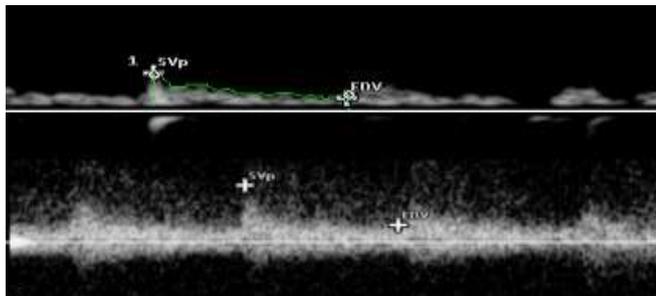
\* Процедуру электротерапии проводили аппаратом «Радуга-АФ 119» с параметрами тока надтональной частоты до 2 мА высокого напряжения, генерируемого с частотой 22 кГц. Для обработки использовали грибовидный электрод, зазор между которым и обрабатываемой поверхностью составлял 1-2 мм. Длительность воздействия составляла 20-30 секунд на 1 см<sup>2</sup> площади очага – в области околоногтевых валиков и 30-50 секунд – в области ногтевой пластины.

### Результаты.

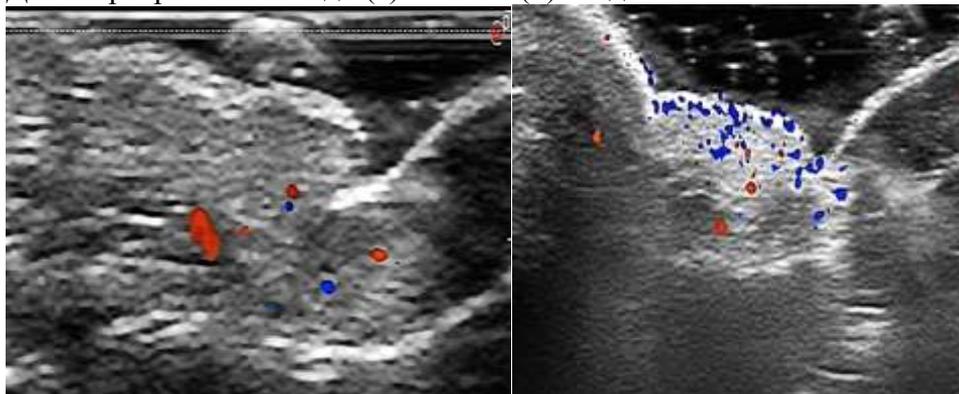
гр	Параме	Среднее значение показателя с 10 участков измерения у 10 больных	
		До воздействия	После воздействия
	Vm, см/с	1,98±0,25	3,71±0,42*
	RI	0,59±0,03	0,49±0,03*
	PI	0,98±0,05	0,73±0,03*

Примечание. \* — достоверные различия между показателями до и после проведения воздействия переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы ( $p < 0,05$ )

Через 10 мин. после воздействия на ноготь переменным синусоидальным током высокого напряжения и малой силы отмечено повышение Vm в 1,9 раз, снижение PI и RI в 1,2 и 1,3 раз соответственно ( $p < 0,05$ ), отсутствие выраженных ретроградного и антеградного пиков на доплерограмме, а также увеличение сосудистого компонента по данным цветового картирования, что ведет к увеличению кровенаполнения околоногтевых тканей.



Допплерограмма ложа до (а) и после (б) воздействия



Изображение сосудов области корня ногтя в режиме цветового доплеровского картирования; до (а) и (б) после воздействия.

II этап исследования: разработан способ терапии онихомикозов стоп с применением высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы и дана оценка его клинической эффективности.

Способ терапии онихомикозов стоп с применением синусоидального переменного тока надтональной частоты заключается в сочетании лечения согласно Федеральным клиническим рекомендациям и физиотерапии.

Терапия согласно Федеральным клиническим рекомендациям включает:

- Удаление пораженных участков ногтевой пластины до начала терапии и по мере отрастания здорового ногтя
- Топические противогрибковые препараты:
  - а. ногтевая пластина: аморолфин лак 5% 1-2 раза в нед.
  - б. гипонихий и околоногтевые валики: р-р нафтифина гидрохлорида 1% 2 раза в сут.
- Системные противогрибковые препараты
  - а. дерматофиты → тербинафин 250 мг 1 раз в сут. 4 мес.
  - б. *Candidaspp.*, плесневые грибы или микст-инфекция → итраконазол по схеме пульс-терапии (200 мг 2 раза в сут. 7 дней, повторный курс через 3 нед. в течение 4 мес.)

Физиотерапия. Ток надтональной частоты до 2 мА высокого напряжения, генерируемый с частотой 22 кГц:

- Зазор между грибовидным электродом и обрабатываемой поверхностью 1-2 мм
- длительность воздействия:
  - околоногтевые валики – 20-30 с /см<sup>2</sup>
  - ногтевая пластина – 30-50 с /см<sup>2</sup>
  - курс: 15-20 ежедневных процедур
  - всего 3-4 курса с интервалом 14 дн.

Применение процедуры в комплексной терапии:

- вначале необходимо спиливание поверхности ногтя
- проведение на пике концентрации системного антимикотика в плазме крови → прием тербинафина за 2 ч. до процедуры, итраконазол – за 3-4 ч.
- после – обработка р-ром нафтифина
- между курсами: р-р нафтифина + лак аморолфин

Оценка клинической эффективности разработанного способа терапии онихомикозов стоп.

Открытое, проспективное, сравнительное исследование: 90 больных онихомикозом стоп и 20 здоровых добровольцев.

Критерии включения:

- ✓ мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 80 лет;
- ✓ подтвержденный результатами микроскопического исследования диагноз онихомикоза стоп;
- ✓ наличие показаний к назначению системной противогрибковой терапии (значения клинического индекса оценки тяжести онихомикозов Сергеева А. Ю. (КИОТОС) более 3 баллов);
- ✓ отсутствие в анамнезе применения системных противогрибковых препаратов менее чем за 12 месяцев и/или топических – менее чем за 6 месяцев до начала исследования;
- ✓ отсутствие на момент исследования беременности или лактации;
- ✓ отсутствие дерматозов с поражением ногтевых пластинок;

- ✓ отсутствие грибкового поражением ногтей пластинок кистей и кожи стоп;
- ✓ отсутствие противопоказаний к применению физиотерапевтических методов лечения с использованием электрического тока;
- ✓ добровольное согласие пациента на участие в исследовании, возможность строго соблюдать рекомендации врача и график обследования, подписание им информированного согласия перед проведением медицинских процедур.

Пациенты подразделяются на три группы:

- Группа I (n=30) : имеют наличие противопоказаний к применению системных противогрибковых препаратов или отказываются от лечения данной группой препаратов. Тактика ведения:

- ✓ Состригание и/или спиливание пораженных участков ногтей пластинок;
- ✓ Топические противогрибковые препараты;
- ✓ Высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы.

- Группа II (n=30): отсутствуют противопоказания к применению системных противогрибковых препаратов. В данном случае учитывают согласие пациента и применяют в лечении высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы с возможностью строго соблюдать режим его применения. Тактика ведения:

- ✓ Состригание и/или спиливание пораженных участков ногтей пластинок;
- ✓ Топические противогрибковые препараты;
- ✓ Системный противогрибковый препарат
- ✓ Высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы

- Группа III (n=30): отсутствуют противопоказания к применению системных противогрибковых препаратов. В данном случае учитывают отказ пациента от лечения и применяют в лечении высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы или отсутствие возможности строго соблюдать режим его применения. Тактика ведения:

- ✓ Состригание и/или спиливание пораженных участков ногтей пластинок;
- ✓ Топические противогрибковые препараты;
- ✓ Системный противогрибковый препарат

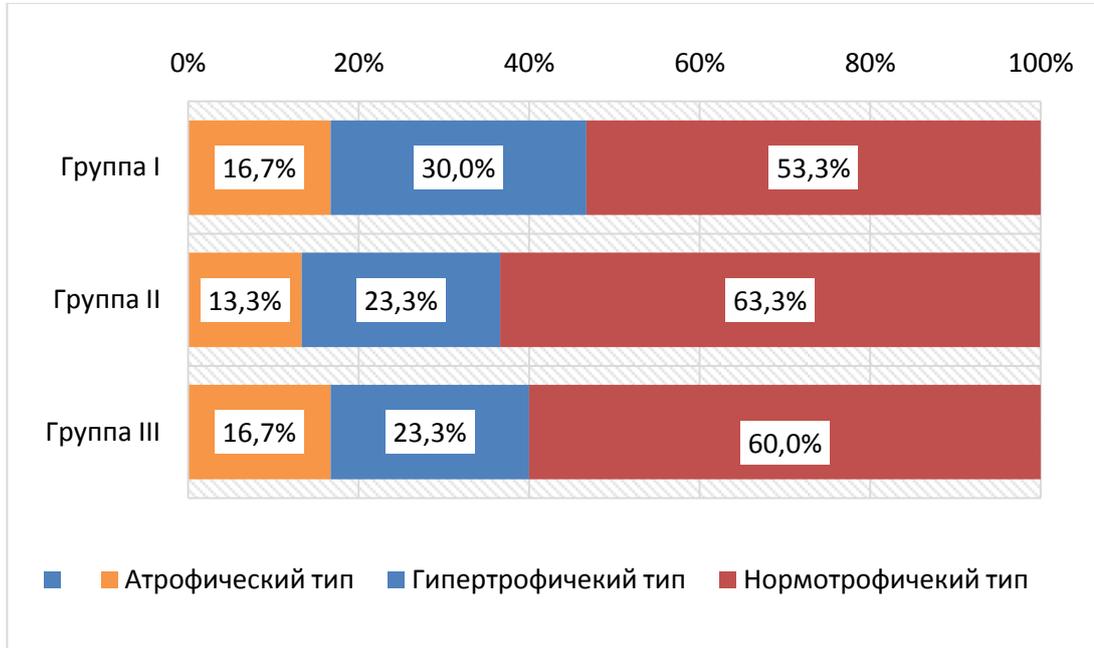
Клинические группы пациентов:

- 90 пациентов с онихомикозом стоп
- 52 (57,8%) женщины
- 38 (42,2%) мужчин
- 20 здоровых добровольцев:
- 13 (65,0%) женщин
- 7 (35,0 %) мужчин
- возраст 23-72 лет

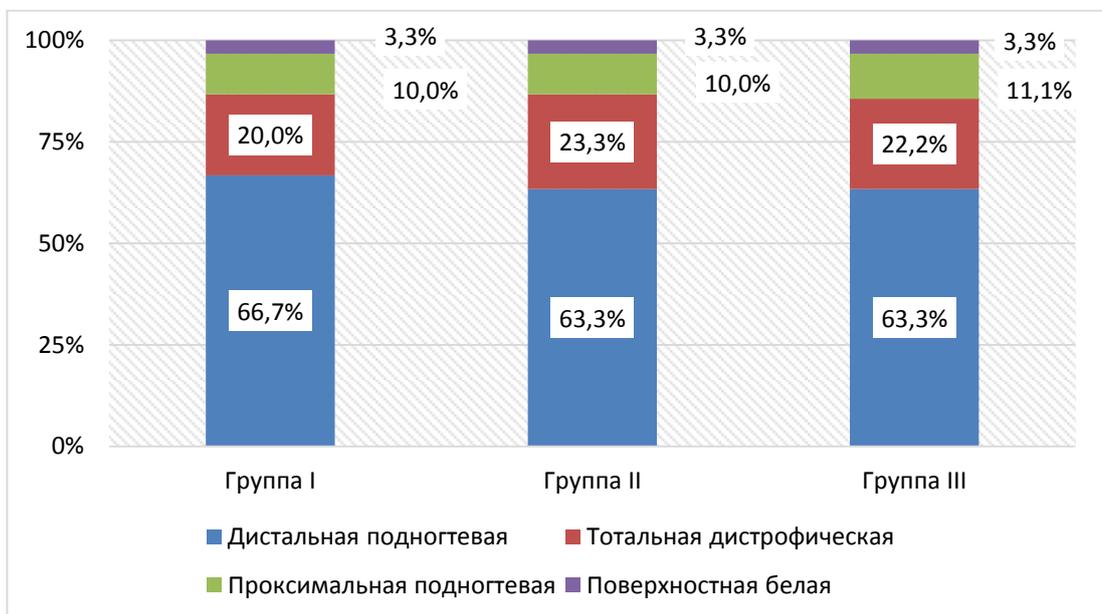
Возраст больных онихомикозом стоп: средний возраст: группа I – 62,4±13,0; группа II – 50,3±18,1; группа III – 52,1±14,1.

Меньше всего молодых пациентов и больше старческого возраста было в группе I, это связано с тем, что в эту группу вошли больные с наличием противопоказаний к системным антимикотикам.

#### Клинические типы



#### Клинические формы



Методы оценки эффективности лечения:

•  
отрастания здоровых ногтей (3, 6 и 9 мес.)

Скорость

увеличение длины здоровой части наиболее пораженной ногтевой пластины - D (клиническое излечение:  $D \geq 85\%$ ; значительное улучшение:  $50\% \geq D < 85\%$ ; улучшение:  $15\% \geq D < 50\%$ ;

незначительное улучшение:  $D < 15\%$ ; без эффекта:  $D$  не изменилось или ↓ от начальных данных).

• УЗИ (у здоровых добровольцев – однократно и в группах I и III – до лечения и на 6 мес.)

➤ аппарата MyLabTwice с линейным ультразвуковым датчиком Esaote SL3116 (15-22 МГц)

➤ на ноге большого пальца стопы

➤ анатомические показатели: толщина, взаиморасположение и акустическая плотность структур ногтя

➤ микроциркуляторные показатели: RI и PI, качественные характеристики доплерограмм

• Микроскопическое исследование (до лечения и на 3, 6 и 9 мес.)

• Культуральное исследование (до лечения)

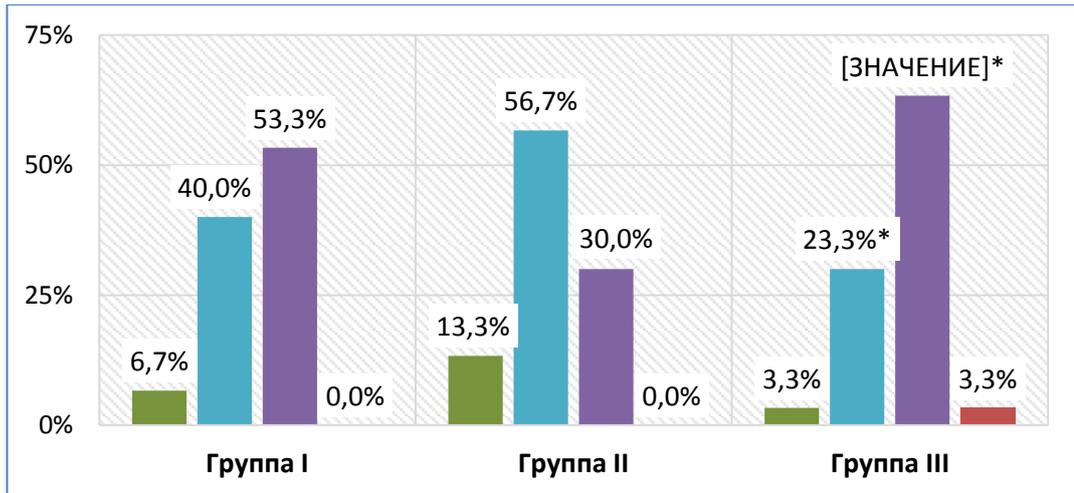
• Мониторинг нежелательных реакций (до лечения, на 2 и 4 мес.)

➤ у всех - местные побочные реакции

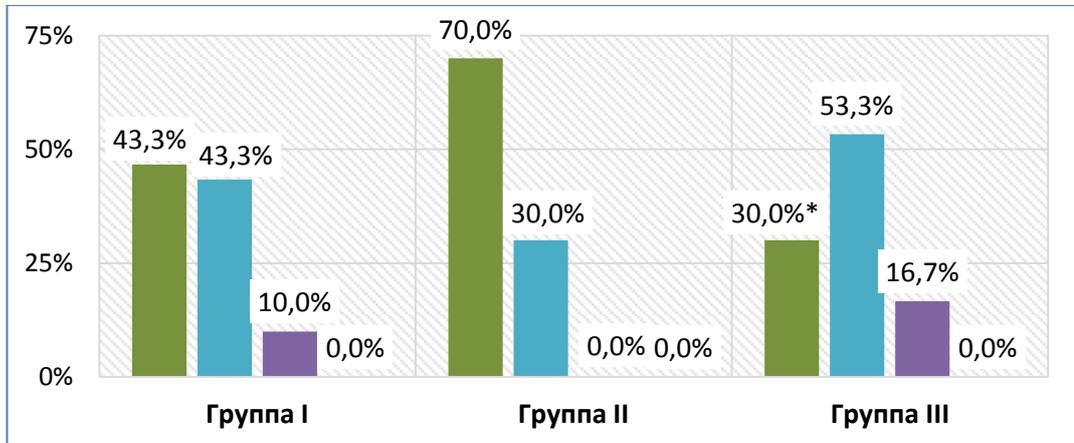
➤ в группах II и III - мониторинг общего анализа крови и уровней глюкозы, билирубина, АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, креатинина и мочевины сыворотки крови

Результаты оценки скорости отрастания здоровой ногтевой пластины:

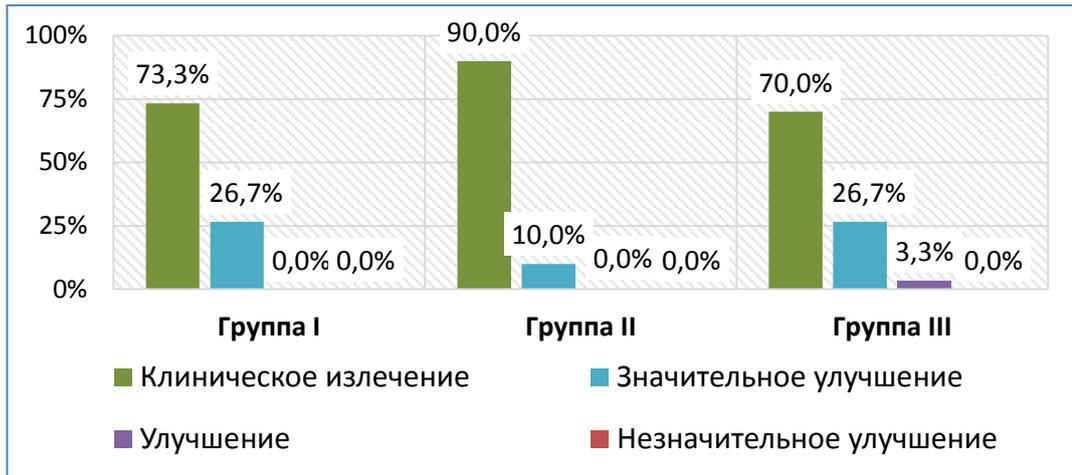
3 мес.



6 мес.



9 мес.

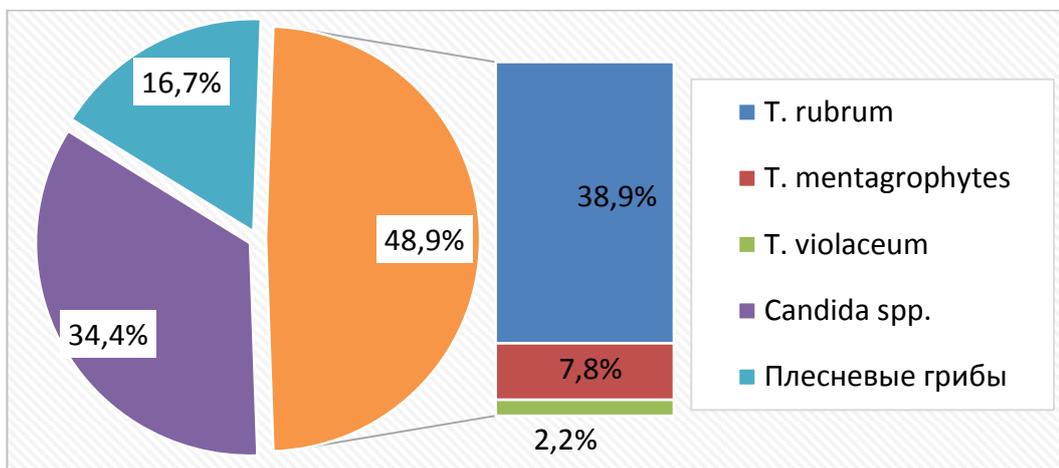


- ✓ В II группе - большая эффективность терапии
- ✓ В группах I и III отличий не выявлено

Значительное улучшение в II группе регистрировалось в 2,4 раз чаще, чем в группе III ( $p < 0,05$ ), но от показателей группы I значимо не отличалось ( $p > 0,05$ ). У 21 (70%) больного группы II отмечено полное отрастание здоровых ногтей, в группах I и III оно зафиксировано только у 14 (46,3%,  $p > 0,05$ ) и 9 (30%,  $p < 0,05$ ) соответственно. Существенных отличий результатов лечения у пациентов группы II от других групп не обнаружено.

Результаты культуральной и микроскопической диагностики.

Структура возбудителей онихомикозов стоп, выявленных в группах до лечения:

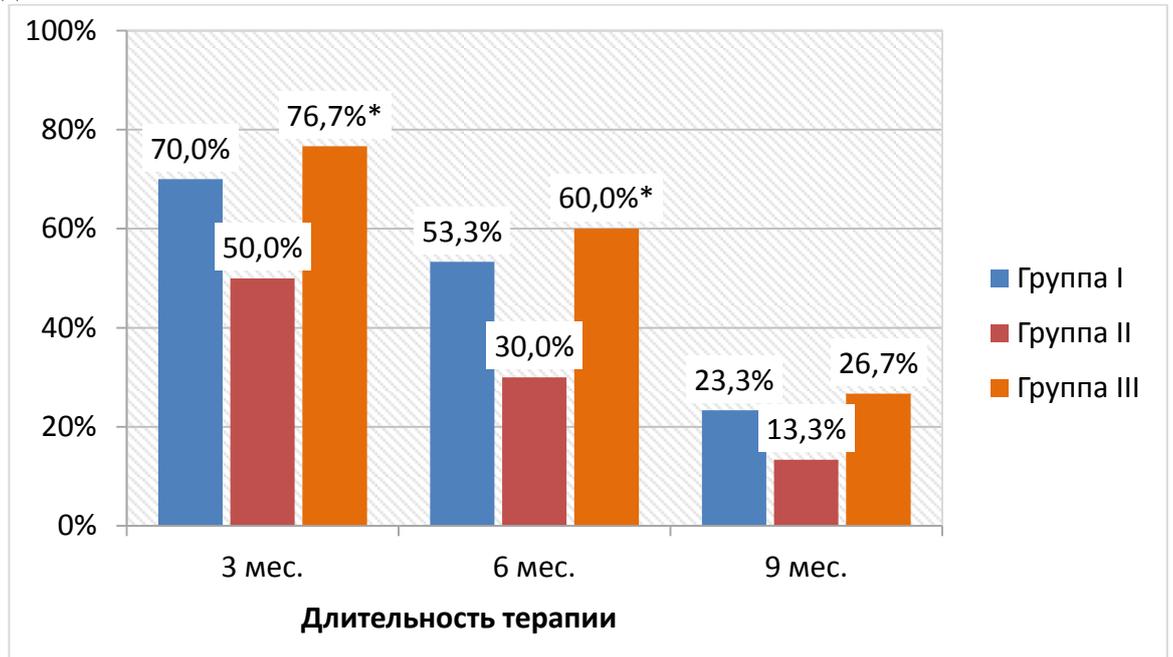


Частота встречаемости возбудителей до лечения в группах исследования статистически не отличалась. У всех пациентов зарегистрирована положительная динамика негативации результатов микроскопического исследования.

Анализ скорости регресса результатов микроскопии:

- в группе II микологическое излечение на 3-м и 6-м мес. регистрировалось чаще, чем в группе III, в 1,4 и 2 ( $p < 0,05$ ) раз соответственно. На 9-м мес. значимых отличий не выявлено.
- Между группами II и I, I и III значимых отличий не выявлено

Количество положительных результатов микроскопии при динамическом наблюдении

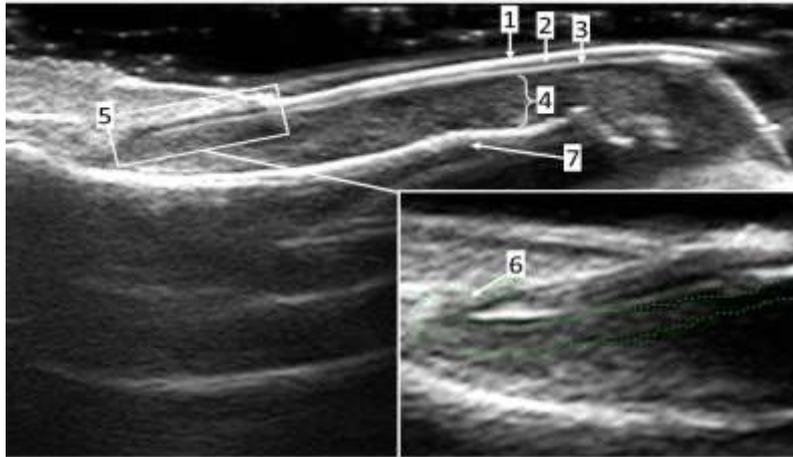


\*— достоверность отличий от результатов группы II в равный временной интервал ( $p < 0,05$ ).

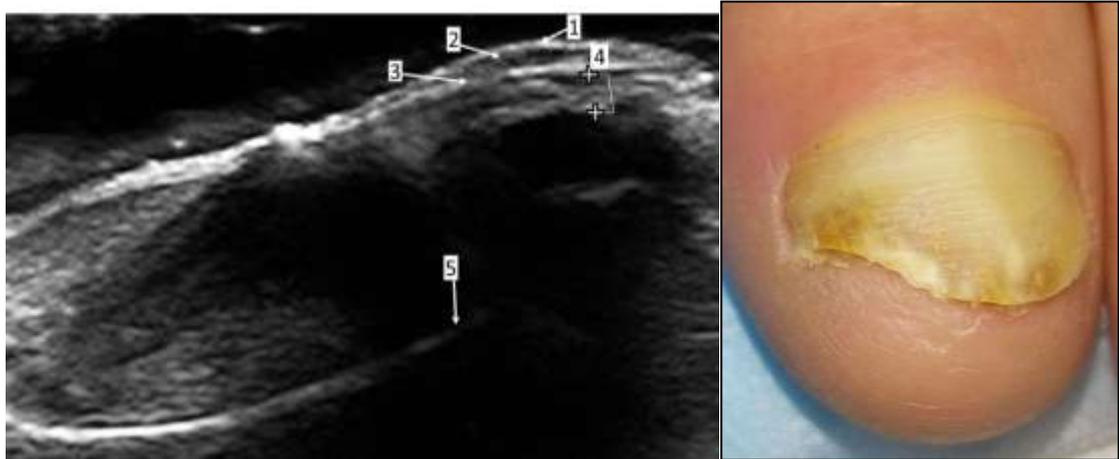
Выявленные особенности УЗ-структуры ногтевой пластины и окружающих её тканей при различных типах онихомикозов.

У здоровых добровольцев:

- Ногтевая пластина ( $0,72 \pm 0,03$  мм) - биламинарная структура:
- 1, 3 - дорсальный и вентральный слои: две гиперэхогенных преимущественно параллельных в средней и дистальной частях линии ( $0,25 \pm 0,01$  и  $0,24 \pm 0,01$  мм)
- 2 - промежуточный слой: гипоэхогенное пространство ( $0,23 \pm 0,02$  мм), постепенно сужающееся к области корня ногтя (5)
- 4 - ногтевое ложе ( $1,75 \pm 0,06$  мм): однородная гипоэхогенная полоса, расположенная между вентральным слоем ногтевой пластины и надкостницей
- 6 - матрикс: гипоэхогенная структура, огибающая проксимальный край ногтевой пластины и постепенно сужающаяся к области ногтевого ложа
- 7 - костный край дистальной фаланги: непрерывная гиперэхогенная линия
-



Нормотрофический тип онихомикоза



В ОБЛАСТИ ПОРАЖЕНИЯ

Ногтевая пластина:

- ↑ толщины:  $0,93 \pm 0,02$  мм ( $p < 0,05$ )
- дорсальный слой: толщина и структура не изменены
- промежуточный слой расширен (толщина в месте тах расширения в 2 раза превышала значение здоровых -  $0,45 \pm 0,02$  мм,  $p < 0,05$ ) с гипо- и гиперэхогенных участками в структуре

- вентральный слой: размытость структуры и/или прерывался
- дорсальный и вентральный слой непараллельны

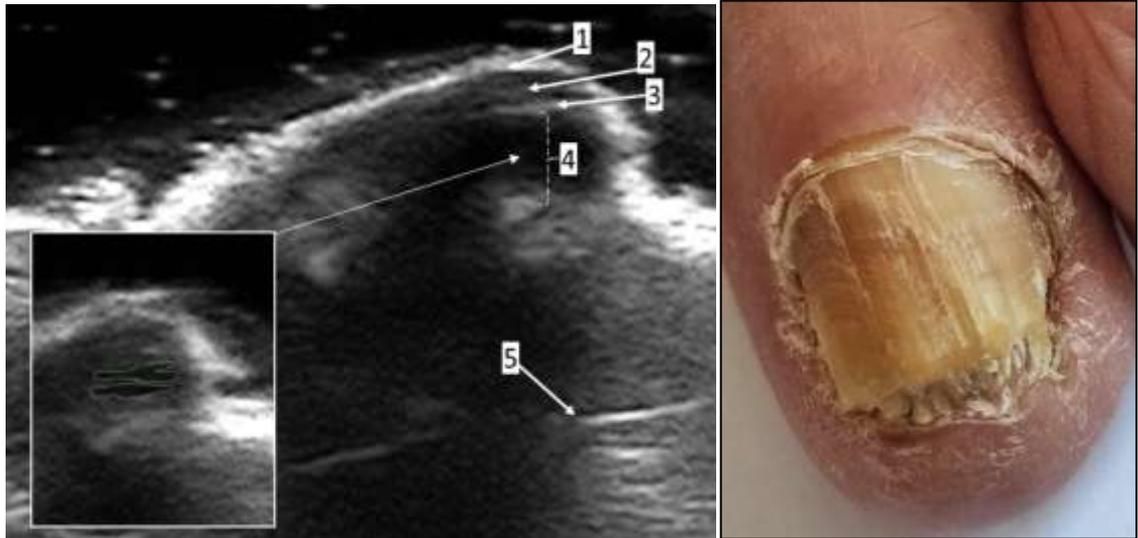
Ногтевое ложе:

- ↑ толщины:  $2,53 \pm 0,04$  мм ( $p < 0,05$ )
- в структуре гипо- и гиперэхогенные участки
- в зависимости от акустических свойств 2 слоя: неоднородный поверхностный, преимущественно гиперэхогенный ( $0,79 \pm 0,02$  мм) и относительно однородный глубокий гипохогенный.

Матрикс (при тотальной и проксимальной форме)  
 ↑ эхогенности и размытости границ

- 1 – дорсальный слой ногтевой пластины
- 2 – промежуточный слой ногтевой пластины
- 3 – вентральный слой ногтевой пластины
- 4 – измененная поверхностная часть ногтевого ложа
- 5 – надкостница дистальной фаланги

### Гипертрофический тип онихомикоза



#### В ОБЛАСТИ ПОРАЖЕНИЯ

##### Ногтевая пластина:

- ↑ толщины:  $1,03 \pm 0,03$  мм ( $p < 0,05$ )
- дорсальный слой: ↑ толщины (до  $0,33 \pm 0,01$ ,  $p < 0,05$ )
- промежуточный слой: ↑ толщины (в дистальных отделах в 2,2 раза,  $p < 0,05$ )
- вентральный слой: гиперэхогенная линия, местами истончен (менее  $0,18 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ), расплывчатый и/или прерывистый
- дорсальный и вентральный слой непараллельны

##### Ногтевое ложе

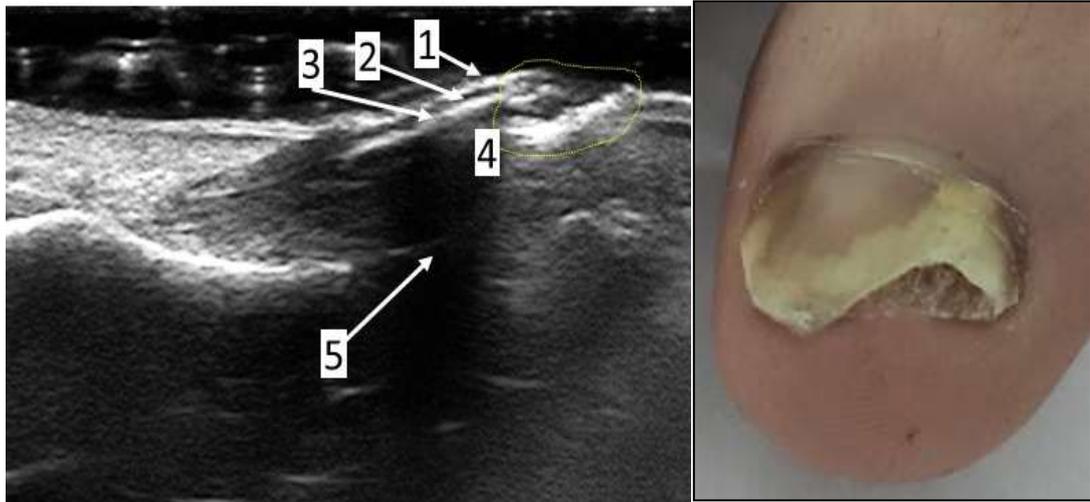
- ↑ толщины:  $3,40 \pm 0,13$  мм ( $p < 0,05$ )
- в зависимости от акустических свойств 2 слоя

Структура промежуточного слоя ногтевой пластины и ложа: неоднородна с множественными, местами затрудняющими прохождение сигнала, гипо- и анэхогенными включениями (могут свидетельствовать о формировании воздушных полостей). Некоторые выраженной продольной формы. В промежуточном слое включения по всей площади, в ложе - в верхних отделах

Матрикс (при тотальной и проксимальной форме)  
 ↑ эхогенности и размытости границ

- 1 – дорсальный слой ногтевой пластины
- 2 – промежуточный слой ногтевой пластины
- 3 – вентральный слой ногтевой пластины
- 4 – измененная поверхностная часть ногтевого ложа с продольными гиперэхогенными включениями в дистальной части (при увеличении)
- 5 – надкостница дистальной фаланги.

### Атрофический тип онихомикоза



### В ОБЛАСТИ ПОРАЖЕНИЯ

Ногтевая пластина:

- толщина значительно не увеличена ( $0,76 \pm 0,12$  мм)
- в дистальной части (в области разрушения):
  - дорсальный и вентральный слои: гиперэхогенные линии размыты
  - дорсальный слой значительно не увеличен
  - промежуточный слой: неоднородная структура, значительно не увеличен
  - вентральный увеличен до  $0,34 \pm 0,03$  мм ( $p < 0,05$ ).

Ногтевое ложе:

- больше, чем у здоровых лиц -  $2,83 \pm 0,14$  мм ( $p < 0,05$ )
- в зависимости от акустических свойств 2 слоя

Между вентральным слоем пластины и ложем анэхогенная полоса (может свидетельствовать о наличии воздуха)

Матрикс (при тотальной и проксимальной форме) ↑ эхогенности и размытости границ

1 – дорсальный слой ногтевой пластины

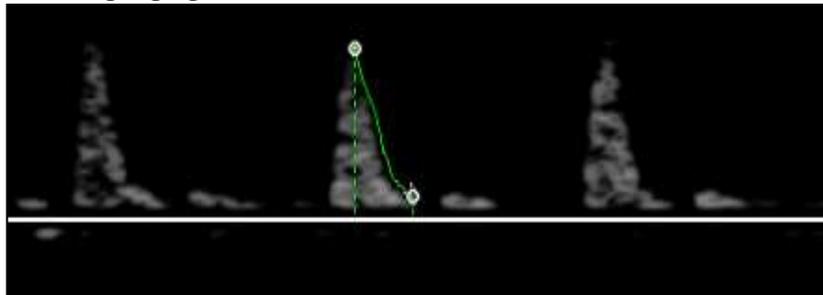
2 - промежуточный слой ногтевой пластины

3 – вентральный слой ногтевой пластины

4 – область разрушения слоев ногтевой пластины и измененная структура в верхних отделах ложа

5 – надкостница дистальной фаланги

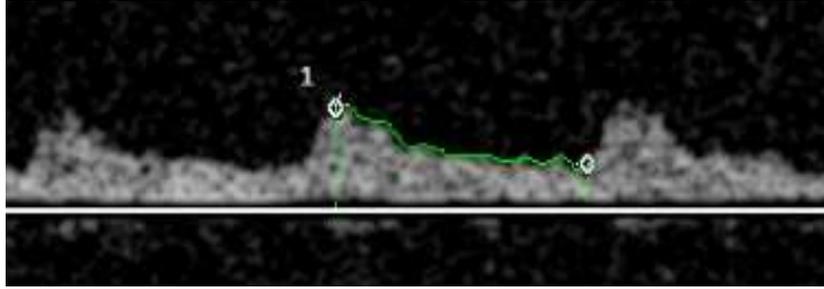
Допплерография



У здоровых добровольцев:

- на доплерографической кривой высокоамплитудный систолический компонент с острой вершиной и отрицательный уровень диастолической составляющей

- RI:  $0,80 \pm 0,02$
- PI:  $1,74 \pm 0,03$



У больных онихомикозом:

- сглаживание доплерографической кривой с отсутствием выраженных ретроградного и антеградного пиков

- ↓ RI до  $0,58 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ )
- ↓ PI до  $0,98 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ )

Общие УЗИ-признаки онихомикозов стоп

- ↑ толщины ногтевой пластины более 0,8 мм или полное её отсутствие в области поражения
- неоднородность структуры и неравномерное ↑ толщины промежуточного слоя ногтевой пластины и, как следствие этого, нарушение параллельности её вентрального и дорсального слоев
- прерывистость, размытость структуры или резкое очаговое истончение вентрального слоя ногтевой пластины
- толщина ногтевого ложа более 2 мм
- изменение структуры ногтевого ложа за счет появления в ней гипо- и анэхогенных включений
- ↑ эхогенности матрикса и/или размытость его границ
- снижение средних значений и RI более, чем на 25,7%, PI - на 41,8% от средних значений показателей здоровых лиц и сглаживание доплерографической кривой

Оценка эффективности терапии в группах I и III с помощью выявленных УЗИ-признаков онихомикозов:

УЗ-признаконихомикоза	Группа I (n=28)			Группа III (n=27)		
	бс.	A	%	бс.	A	%
<b>ИЗМЕНЕНИЯ НОГТЕВОЙ ПЛАСТИНЫ:</b>						
толщина >0,8 мм	9	2,1	3	4	1	5
отсутствие в области поражения	3	0,7	1	2	4	7,
неоднородность структуры и ↑ толщины промежуточного слоя	1	9,3	3	6	9,3	5
прерывистость, размытость структуры или очаговое истончение вентрального слоя	6	7,1	5	1	7,8	7

<b>ИЗМЕНЕНИЯ НОГТЕВОГО ЛОЖА</b>				
толщина >2 мм	9	32,1	15	55,6
гипо- и анэхогенные включения в структуре	17	60,7	22	81,5
<b>ИЗМЕНЕНИЯ МАТРИКСА</b>				
↑ эхогенности и/или размытость границ	3	10,7	5	18,5
<b>ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ</b>				
↓ RI более чем на 25,7%	3*	10,7	13	48,1
↓ PI более чем на 41,8%	6*	21,4	18	66,7
сглаживание доплерографической кривой	6*	21,4	15	55,6

До начала терапии статистически значимых отличий по количеству выявленных критериев в группах выявлено не было. На 6-м месяце терапии:

- сонографические показатели структур ногтевых пластины, матрикса и ложа у пациентов сравниваемых групп значимо не отличались

- выявлены достоверные различия в гемодинамических показателях: в группе I количество больных, у которых показатели RI и PI приблизились к значениям, полученным у здоровых лиц, превышало число пациентов группы III в 4,3 и 3,6 раз соответственно;

сглаживание доплерографической кривой отмечалось реже в 2,5 раза

При сравнительном анализе данных УЗИ с результатами оценки эффективности терапии по увеличению доли непораженной части наиболее измененной ногтевой пластины и скорости наступления микологического излечения выявлено значимое отличие только показателей восстановления гемодинамики:

- в группе I число пациентов с полным восстановлением показателей кровоснабжения ногтя превышало количество пациентов с такими данными в группе III в 2,4 раза.

Результаты мониторинга общих и местных побочных явлений терапии:

- Общие побочные реакции, возникшие в ходе терапии, были обусловлены применением системных противогрибковых препаратов. Зарегистрированы у 5 пациентов групп I и III (3 и 2 человека соответственно): у 3-х больных было отмечено ↑ в сыворотки крови уровня печеночных ферментов, у 2-х – расстройства желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и рвоты. У данных больных системный препарат был отменен и лечение продолжили с использованием только методов наружной противогрибковой терапии

- Местных побочных эффектов выявлено не было.

Заключение.

Высокочастотный переменный синусоидальный ток высокого напряжения и малой силы:

- при ониомикозах стоп оказывает противогрибковое действие и достоверно увеличивает перфузию крови в сосудах матрикса и ногтевого ложа

- в комплексе с топическими и системными противогрибковыми препаратами является эффективным и безопасным методом лечения больных ониомикозом стоп

- в комплексе только с топическими противогрибковыми препаратами может быть применен как альтернативный эффективный способ лечения пациентов с противопоказаниями к назначению системной антимикотической терапии.

#### ***Глава 4. ДИФФУЗНАЯ АЛОПЕЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.***

Алоpecia- патологическое выпадение волос, приводящее к их поредению или полному исчезновению в определенных областях головы или туловища

МКБ 10:

L63 Гнездная алоpecia

L64 Андрогенная алоpecia

L65 Другая нерубцующая потеря волос

L66 Рубцующая алоpecia

**Классификация алопечий**

1) Рубцовая L66

- С грубым рубцом
- Атрофическая форма

2) Нерубцовая

- Андрогенная алоpecia L64
- Диффузная алоpecia L65
  - ❖ Телогеновое выпадение волос L65.0
  - ❖ Анагеновое выпадение волос L65.1
- Гнездная (очаговая) L63
- Наследственная
- Трихотилломания

**Диффузная алоpecia**

-это результат прекращения одной из фаз цикла роста волоса.

Пациент отмечает увеличение количества выпавших волос на подушке, во время причёсывания, или в душе. Может возникнуть у представителей обоих полов и в любом возрасте, но женщины чаще и обычно более оперативно признают проблему, чем мужчины.

Диффузная алоpecia бывает анагеновая и телогеновая.

Цикл каждого волосяного фолликула независим друг от друга, поэтому, в то время как некоторые волосы растут, другие отдыхают, а третьи - выпадают.

Плотность волос на голове и их общее количество остаются постоянными.

У большинства людей имеется около 100 тыс волос на коже скальпа, и обычно от 10% до 15% из них находятся в телогене .

Следовательно, потеря от 100 до 150 телогеновых волос в день – нормальное явление .

Анагеновая же алоpecia никогда не может быть нормальным процессом.

Анагеновая алоpecia - результат внезапного прерывания анагена, с тяжелой степенью диффузной алопечии на коже головы. Выраженное тактическое влияние на ВФ может привести к потере 80% волос скальпа. Интенсивное выпадение волос наступает спустя несколько дней или недель после воздействия триггерного фактора. Тест на потягивание волос положителен с дистрофическими анагеновыми волосами с коническими концами. После прекращения действия негативного фактора рост волос возобновляется в течение нескольких дней.

### Причины диффузной анагеновой алопеции

1) Антимитотические химиотерапевтические препараты вызывают задержку фазы анагена и токсическое воздействие на клетки быстро делящегося матрикса волосяного фолликула. Потеря волос начинается от 1 до 2 недель после химиотерапии и становится наиболее заметна через 1-2 месяца. В наибольшей степени поражаются волосы на коже головы, но также могут пострадать все волосы на теле, включая ресницы и брови.

2) Излучение, отравление тяжелыми металлами и борной кислотой также являются триггерами анагенового выпадения волос.

3) Очаговая алопеция является еще одной из причин выпадения волос в фазе анагена.

Телогеновая алопеция - наиболее распространенный тип диффузного выпадения волос, возникает вследствие увеличения доли телогеновых волос на голове >20%, интенсивное выпадение волос через 2-3 месяца после воздействия вредного фактора, поредение волос восстанавливается через 3-4 месяца после воздействия вредного фактора, является признаком состояния и не является по себе полным диагнозом.

Характер течения телогеновой алопеции острый и хронический:

1. Острый (длительностью менее 6 месяцев) Развивается через 2-3 месяца после действия острого, кратковременного фактора (важно подробно собрать анамнез для определения точной временной зависимости). В некоторых случаях не может быть установлен ни один триггер. Спонтанно проходит в течение 4-6 месяцев. Если триггер обнаружен и ликвидирован, можно ожидать полное восстановление роста волос.

2. Хронический (6 месяцев и более) Может быть вторичным по отношению к длительным, последовательным или повторяющимся триггерам, таким как дефицит питательных веществ или основное системное заболевание. Потеря волос может быть менее выраженной, чем при острой телогеновой алопеции.

Хронически-рецидивирующий - является идиопатическим состоянием с выпадением волос в телогене продолжительностью более 6 месяцев, и с переменчивым хроническим процессом в течение многих лет без идентифицируемого триггерного фактора. Триггер постоянный, повторяющийся, или непрекращающийся. Эти пациенты могут иметь копну волос или же битемпоральную рецессию без расширения срединного пробора. Гистологическое исследование показывает отсутствие миниатюризации волосяных фолликулов.

### Причины диффузной телогеновой алопеции

➤ Физиологический стресс: хирургическая травма, роды, высокая температура, хроническое системное заболевание и кровопотеря;

➤ Эмоциональный стресс: острая обратимая потеря волос, происходящая после сильного стресса. Связь между хронической диффузной потерей волос и психологическим стрессом является дискутабельной. Доказательства этой ассоциации, представляются, слабыми, и считается, что повседневных стрессов, не достаточно, чтобы вызвать потерю волос;

➤ Заболевания внутренних органов и систем: Эндокринопатии (гипертиреозидизм, гипотиреозидизм), хронические системные заболевания (системный амилоидоз, печеночная и почечная недостаточность, заболевания кишечника);

➤ Лимфопролиферативные заболевания;

➤ Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и дерматомиозит);

➤ Хронические инфекции (ВИЧ, сифилис);

- Хронические дерматозы (псориаз, себорейный дерматит и аллергический контактный дерматит);
- Диетические триггеры: Дефицит цинка, селена и железа, ограничение калорийности с хроническим голоданием и резким выходом из диеты;
- Синдром мальабсорбции и заболевания поджелудочной железы;
- Недостаток незаменимых жирных кислот, дефицит витамина D, дефицит биотина.
- Лекарственные препараты- КОК, андрогены, системные ретиноиды, Бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, противосудорожные средства, антидепрессанты, антикоагулянты гепарин и варфарин.

#### Факторы риска развития дефицита нутриентов, ассоциированных с выпадением волос

Факторы риска	Дефицит нутриента
Кровопотеря в анамнезе (менструации у женщин в пременопаузе, желудочно-кишечное кровотечение у мужчин и женщин в постменопаузе)	Железо
Мальабсорбция	Поливитаминная недостаточность
Беременность	Железо, фолевая к-та, цинк
Алкоголизм	Фолевая к-та, цинк, ниацин
Злокачественные новообразования	Железо, цинк; зависит от типа онкологического образования
Нарушение функции почек	Селен, Цинк
Прием блокаторов H2-гистаминовых рецепторов	Железо
Прием противосудорожных препаратов	Биотин, цинк
Прием гипотензивных препаратов	Цинк
Длительный прием антибиотиков	Биотин
Прием изониазида	Ниацин
Недостаточная инсоляция	Витамин D
Проживание в определенных районах Китая, Тибета и Сибири	Селена
Веганство/Вегетарианство	Железо, цинк
Избыточное потребление яичных белков	Биотин
Недостаточность питания	Поливитаминная недостаточность

#### Дифференциальный диагноз

1. Андрогенетическая алопеция (АГА) . Обычно проявляется в виде четко определенного типа выпадения волос на коже головы у пациентов с семейной предрасположенностью к этому состоянию. Характерным является диффузное выпадение волос с акцентом на макушке головы и расширение центрального пробора у женщин, с или без фронтальной поредения ( в виде «рождественской ёлки»). Ранняя андрогенетическая алопеция может выглядеть как эпизодическое телогеновое выпадение волос, пока не станет заметным выпадение волос по женскому типу.

Механизм развития АА связан с укорочением фазы анагена и прогрессирующей миниатюризацией волосяных фолликулов. В некоторых случаях андрогенетическая алопеция может проявляться как диффузная потеря волос кожи головы с эпизодическим

усилением телогенового выпадения волос. Это проявление может быть ошибочно принято за другие причины диффузного телогенового выпадения волос.

2. Очаговая алопеция. Важно отличить анагеновое выпадение волос от очаговой алопеции. Подробно собранный анамнез и обследование пациента для определения временной связи возможных триггеров и любого основного системного заболевания – всё это должно быть сделано для пациентов с выпадением волос. В некоторых случаях требуется дополнительное обследование.

#### Диагностика.

Тщательно собранный анамнез ключ к пониманию причин, вызвавших диффузное выпадение в каждом конкретном случае. Следует отметить продолжительность выпадения волос и то, является ли выпадение постоянным или эпизодическим. Пациент может оценить процент потерянных волос. В случае телогеновой алопеции опрос должен охватывать, главным образом, события в течение 3 месяцев до начала выпадения волос:

- Недавно перенесенные заболевание или операции;
- Диетологический анамнез;
- Подробный список принимаемых препаратов, включая новые лекарства или БАДы, любые изменения в дозировках, применение оральных контрацептивов и заместительную гормональную терапию;
- Недавняя химиотерапия или лучевая терапия;
- Наличие семейной предрасположенности к выпадению волос, такие как андрогенетическая алопеция.

Лабораторная диагностика (анализы могут определить триггеры или причины диффузного телогенового выпадения волос):

- ОАК;
- ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки крови;
- Цинк;
- Витамин Д3;
- ТТГ, Т3 и Т4, антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе (АТ-ТГ и АТ-ТПО);
- у женщин-свободный тестостерон, ЛГ, ФСГ, 17-ОН прогестерон, ДГЭАС, пролактин;
- УЗИ матки и придатков.

Отсутствие идентифицируемых триггеров, хроническое выпадения волос, миниатюризация стержней волос, и невозможность исключить очаговую алопецию – всё это показания для биопсии кожи головы.

Тест на потягивание волос должен осуществляться для всех пациентов с выпадением волос. Для этого необходимо мягко потянуть за прядь волос от 25 до 50 шт. от корней к кончикам. Как правило, при этом удаляются только 1 или 2 волоса. При телогенной алопеции могут удаляться от 10 до 15 волос.

Световая микроскопия- помогает дифференцировать, какие типы волос представляют из себя удаленные волосы – телогеновые или дистрофические анагеновые.

Ежедневный подсчет выпавших волос- осуществляется сбор волос пациентом в домашних условиях в течение 2 недель. Выпадающие волосы собирают ежедневно в определенное время, как правило, утром, и помещают в датированные конверты. Важно отметить даты мытья головы. Потеря более 100 волос в день означает наличие выпадения волос. Затем волосы могут быть исследованы и причислены или к телогеновым, или к анагеновым.

Трихоскопия- имеет ограниченную диагностическую ценность при телогеновой алопеции. К часто встречаемым, но не специфичным признакам телогеновой алопеции относят: пустые волосяные фолликулы, увеличение количества волосяных фолликулов, содержащих только один волос коричневатая перифолликулярная окраска кожи (the peripilar sign).

При телогеновой алопеции не наблюдается значительных различий в трихоскопической картине затылочной и лобной областей, этим она отличается от андрогенной алопеции. Однако, необходимо помнить, что данные заболевания часто сочетаются.

#### Лечение.

Анагеновое выпадение волос - как правило, лечится наблюдением и психологической поддержкой, поскольку причина выпадения волос становится очевидной после беседы с пациентом. Если не могут быть найдены в качестве провоцирующих анагеновое выпадение волос никакие ятрогенные причины, а затем и другие причины, такие как очаговая алопеция и отравления тяжелыми металлами, должно быть полностью изучено и излечено основное заболевание.

Острая диффузная телогеновая алопеция. Если триггер может быть идентифицирован и ликвидирован, никакое дальнейшее лечение не требуется. Пациенты могут быть уверены в том, что они не облысеют.

Хроническое диффузное телогеновое выпадение волос - является более сложным, так как могут сочетаться несколько последовательных или повторяющихся триггеров. Дефицит питательных веществ, заболевания щитовидной железы, системные заболевания и инфекции подлежат обязательному лечению. Для определения триггеров-может быть полезным дневник или календарь здоровья. Пациента нужно научить записывать сведения о любых стрессах, госпитализациях, хирургических вмешательствах, о приеме новых лекарств, изменении дозировки, или других потенциальных триггеров выпадения волос. Продолжительность заболевания пациент должен понимать, что после того, как триггер выпадения волос ликвидирован, или основное заболевание излечено, выпадение волос прекращается, хотя возможно и продолжение выпадения волос ещё до 6 месяцев, восстановление роста волос можно отметить через 3-6 месяцев после того, как триггер был удален, но косметически приемлемое возобновление роста волос может занять от 12 до 18 месяцев. Лечение телогенового выпадения волос включает устранение причины, вызвавшей потерю волос и применение микроэлементов и нутрицевтиков, содержащих аминокислоты. Накоплен положительный опыт применения лекарственного препарата Пантовигар в комплексном лечении пациентов с диффузным выпадением волос.

Пантовигар .Одна капсула препарата содержит:

- Тиамин (витамин В1) - активирует волосяные луковицы, участвует в энергетическом обмене, усиливает пролиферацию ядерных клеток матроска, повышает устойчивость волосяных фолликулов к гипоксии
- Кальция-D-пантотенат (витамин В5) - участвует во всех видах обмена веществ, участвует в синтезе ацетилхолина, астероидных гормонов, фосфолипидов, снижает потребности волосяных фолликулов в кислороде, противовоспалительный и противоаллергический эффект Специфический витамин для волос. Не токсичен, с лечебной целью применяется в мегадозах.
- L-цистеин - ключевая роль в синтезе проколлагена и кератина, стимулирует адсорбцию в кишечнике цинка и железа, мощный антиоксидант, входит в состав альфа-кератина - основного белка волос

- Кератин - основной структурный белок эпидермиса кожи и волос, удерживает влагу, препятствует обезвоживанию, восстанавливает структуру, прочность, целостность, и здоровый блеск волос

- Экстракт медицинских дрожжей -природный источник витаминов группы В, микроэлементов и аминокислот, обеспечивает полное всасывание витаминов и микроэлементов в кишечнике

- Пара-аминобензойная кислота - поддерживает естественную окраску волос за счет участия в обмене меланина

Минимальная длительность приема Пантовигара 3 месяца!

Цикл роста волос состоит из:

- Фаза анагена 3-8 лет. Интенсивное деление образующих волос клеток. Волос хорошо кровоснабжается.

- Фаза катагена 2-3 недели. Замедление деления клеток. Кровоснабжение волос замедляется.

- Фаза телогена 2-4 месяца Волос не получает питания. Постепенно продвигается к поверхности кожи и выпадает.

Крайне важно, чтобы период приема Пантовигара был дольше, чем переходная фаза и фаза покоя (то есть от 3 до 6 мес.)

Пантовигар

- лекарственное средство, эффект доказан на более чем 2500 пациентах,

- содержит только необходимые для роста волос компоненты: Кератин, L- цистеин – строительный материал для волос,

- курс лечения от 3 до 6 месяцев в соответствии с «Циклом роста волос» и стандартами лечения в трихологии.

- Показания к применению шампуня: диффузное выпадение волос.

- Линейка для женщин содержит AnaGain™ комплекс на основе натурального экстракта *Pisum Sativum* (экстракт ростков горошка) , который оказывает направленное действие на дермальную папиллу, важнейшую часть волосяного фолликула, контролирующую состояние и рост волос. Активирует рост новых волос, уменьшает выпадение волос, содержит дополнительные ухаживающие компоненты: кератин для защиты волос, биотин для их гладкости, кофеин для улучшения питания корней волос.

- Применение - массажными движениями около двух минут, затем смыть.

- Подходит для всех типов волос.

- Линейка топических средств для мужчин

- Показания к применению средств для мужчин: андрогенное выпадение волос.

- Шампунь для мужчин содержит Procapil™ комплекс, созданный специально для решения проблемы выпадения волос у мужчин, причиной которого чаще всего является избыточная выработка дигидротестостерона.

- Procapil™ комплекс состоит из 3 активных ингредиентов: олеаноловая кислота - действует на выработку ДГТ, биотинил-ГНК – способствует прочной фиксации волоса, Апигенин - благотворно воздействует на микроциркуляцию кожи головы. Действует на причину выпадения. Уменьшает потерю волос.

- Применение - нанести на кожу головы и втирать массажными движениями около двух минут, затем смыть. Подходит для всех типов волос. Рекомендуется использовать ежедневно в течение не менее 4 месяцев. Почему стоит выбирать шампуни и лосьоны пантовигар

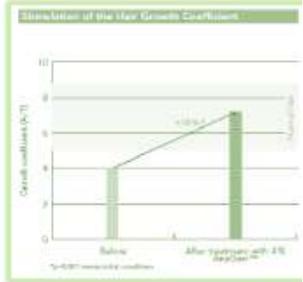
**БРЕНД ЭКСПЕРТ  
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ  
ВОЛОС**  
ПАНТОВИГАР -  
признанный эксперт в  
лечении выпадения  
волос



**ПРОТИВ ВЫПАДЕНИЯ  
И ДЛЯ РОСТА  
ВОЛОС**  
Эффективные  
ингредиенты для  
терапии выпадения и  
для роста здоровых волос



**ДОКАЗАННАЯ  
ЭФФЕКТИВНОС  
ТЬ**  
Эффективность,  
доказанная  
научными  
исследованиями



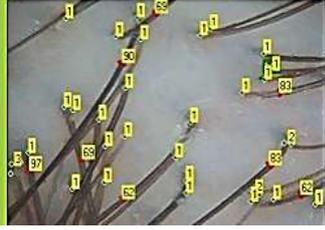
Результаты собственных наблюдений.

56 женщин ДТА в возрасте от 20 до 52 лет с длительностью заболевания от 3-х до 5 лет.

Внутри «Пантовигар» по 1 капсуле 3 раза в день 6 месяцев во время еды, не разжевывая с большим количеством жидкости. Наружно Шампунь и Лосьон «Пантовигар» в течении 6 месяцев.

Эффективность терапии оценивалась с помощью программы Trichoscience и анкетирования

Пациентка А 36 лет

ДО ЛЕЧЕНИЯ 05.10.2018		ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ 11.07.2019
	<b>Хар-ка теменной зоны:</b>	
	площадь кв.мм	
	<b>16.7 /16,7.</b>	
	подсчитано волос	
	<b>33/ 52</b>	
	всего волос на кв см —	
	<b>198.0/ 232.0</b>	
	измерено: волос	
	8/6	
	Средний d волос мкм -	
	<b>48+/- 4.9/ 52+/- 3.1</b>	
	Тонких - <b>70/40%</b>	
	Средних - <b>25/30%</b>	
	Толстых - <b>5/30%</b>	

Пациентка В, 45 Лет



Анкетирование включает оценку эффективности терапии, оценку эффективности при лечении структурных изменений волос, оценку количества выпавших волос после мытья головы и оценку переносимости препарата.

Оценка эффективности при лечении структурных изменений волос: очень хороший эффект – 44%, хороший эффект составил 52%, удовлетворительный эффект оказался у 3% исследуемых и 1% составил неудовлетворительный результат.

Оценка эффективности терапии: очень хороший эффект – 39%, хороший эффект составил 48%, удовлетворительный эффект оказался у 11% исследуемых и 2% составил неудовлетворительный результат.

Оценка переносимости препарата: очень хороший эффект наблюдался у 89%, хороший эффект составил 10%, удовлетворительный эффект оказался у 1% исследуемых.

Оценка количества выпавших волос после мытья головы: 79% пациентов отметили уменьшение количества выпавших волос после мытья головы в среднем на 18, 5%

Пантовигар - терапия выбора при лечении диффузной телогеновой алопеции, но так же эффективно применяется при других видах алопеции, включая андрогенетическую.

Одно из ведущих лекарственных средств способных улучшить микроциркуляцию кожи волосистой части головы и стимулировать рост волос, является Селенцин.

Селенцин.

**Комплексная терапия выпадения волос представлена в данной таблице**

<b>ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО</b>	Останавливает выпадение волос, устраняя причины и пробуждая «спящие» ВФ. Восстанавливает структуру ВФ и стержня волос
<b>ШАМПУНЬ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ОТ ВЫПАДЕНИЯ ВОЛОС</b>	Предотвращает избыточную потерю волос, переводя их в фазу анагена. Подходит для ежедневного использования <b>ОЧИЩЕНИЕ</b>
<b>БАЛЬЗАМ- ОПОЛАСКИВАТЕЛЬ ОТ ВЫПАДЕНИЯ ВОЛОС</b>	Интенсивно питает и увлажняет ослабленные волосы. Останавливает избыточную потерю волос, укрепляет и возвращает естественный блеск <b>ВОССТАНОВЛЕНИЕ</b>
<b>МАСКА ИНТЕНСИВНАЯ ОТ И ВЫПАДЕНИЯ ЛОМКОСТИ ВОЛОС</b>	Усиливает кровообращение и стимулирует рост волос <b>ВОССТАНОВЛЕНИЕ</b>
<b>ЛОСЬОН-СПРЕЙ УКРЕПЛЯЮЩИЙ ОТ ВЫПАДЕНИЯ ВОЛОС</b>	Предотвращает чрезмерное выпадение волос, укрепляет и увеличивает их количество <b>УСИЛЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ</b>
<b>ЛОСЬОН ПЕПТИДНЫЙ</b>	Замедляет старение волосяного фолликула, стимулирует рост волос, укрепляет и восстанавливает их густоту <b>УСИЛЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ</b>
<b>ЛОСЬОН-СПРЕЙ СТИМУЛИРУЮЩИЙ ДЛЯ РОСТА ВОЛОС</b>	Удерживает ВФ в фазе роста, увеличивает лину и густоту волос. Разработан совместно с S.A.Naturex ( Франция) <b>АКТИВАЦИЯ РОСТА</b>

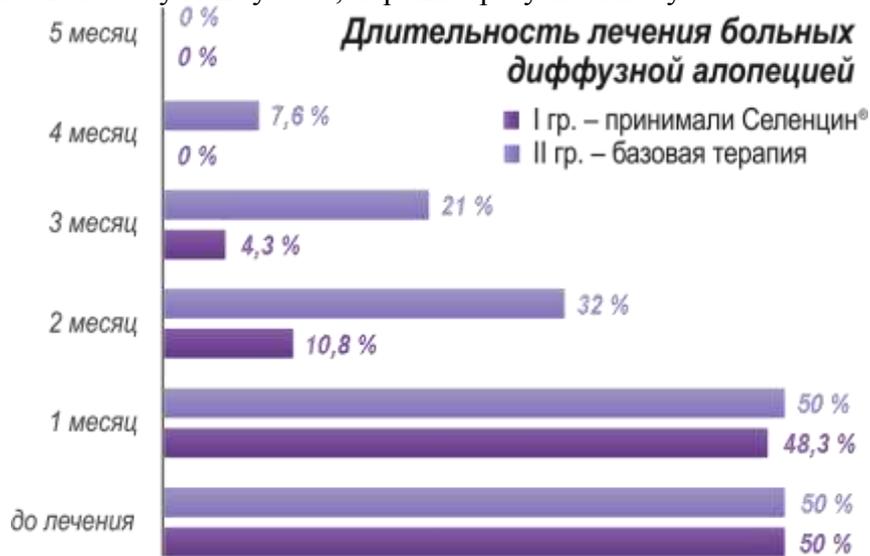
Для достижения максимального эффекта рекомендуется применять комплексно СЕЛЕНЦИН лекарственное средство (базовая терапия) + СЕЛЕНЦИН комплекс косметических наружных средств

Базовая терапия включает себя применение Селенцина в форме таблеток. В его состав входит: LICOPodium CLAVATUM, SELENIUM, THALLIUM ACETICUM, ACIDUM SILICICUM, ALUMINIUM OXYDATUM, PHOSPHORUS, NATRIUM CHLORATUM, KALIUM PHOSPHORICUM

Показания к применению: Андрогенетическая алопеция, диффузная алопеция после родов, изнурительных заболеваний, в постклимактерическом периоде, после сильного стресса, зуд и онемение волосистой части головы, деформации ногтей, выпадение волос на голове, вследствие нарушения трофики волосяного фолликула.

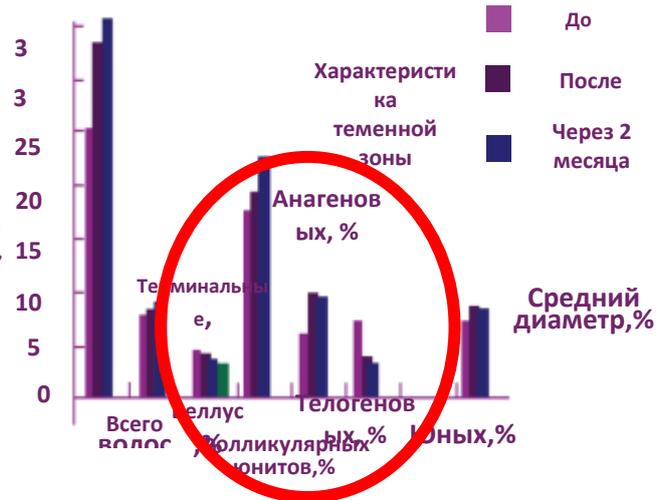
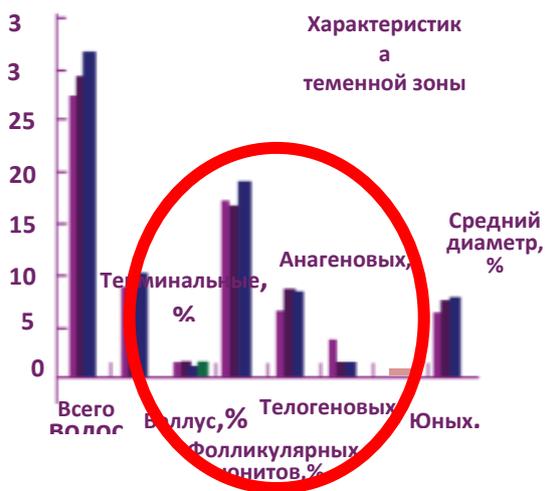
Способ применения СЕЛЕНЦИН ЛС за 30 мин. до еды или через 1 ч. после еды по 1 табл. 3 раза в день, курс лечения составляет 2 мес. (3 упаковки)

СЕЛЕНЦИН ЛС при диффузной алопеции применяют при чрезмерное выпадение волос прекращается через 2 месяца, существенно ↓ количество телогеновых фолликуло, ↑ плотность волос, более чем на 30%, ↑ диаметр волоса от 46 до 72 мкм, длительность лечения ↓ в 2 раза, количество волос к концу курса терапии ↑ на 22,7-26,8%, отличные результаты были получены у 30%, хорошие результаты – у 60%.



ГРУППА ПАЦИЕНТОК С ТЕЛОГЕНОВЫМ ВЫПАДЕНИЕМ ВОЛОС

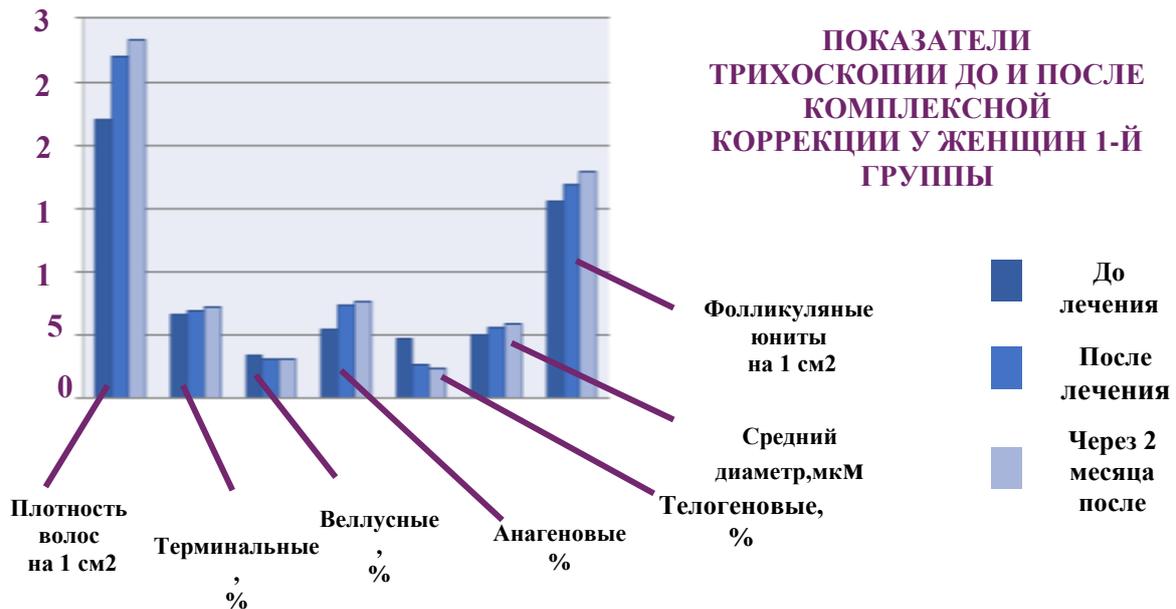
ГРУППА ПАЦИЕНТОК С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ



## СЕЛЕНЦИН ЛС при телогеновой и андрогенетической алопеции (АГА)

По данным таблиц мы видим, что при телогеновом выпадении волос СЕЛЕНЦИН УВЕЛИЧИВАЕТ количество волос в фазе анагена +30,1%, общее количество волос +30,5%. При андрогенном выпадении волос СЕЛЕНЦИН УВЕЛИЧИВАЕТ количество волос в фазе анагена +38%, общее количество волос +41,9%. После проведения клинических испытаний было проведено лечение женщин и мужчин, страдающих андрогенным выпадением волос и доказана эффективность Селенцин ЛС.

### 2-Х МЕС. ТЕРАПИЯ КОМПЛЕКСОМ СЕЛЕНЦИН У ЖЕНЩИН АГА (N=45):

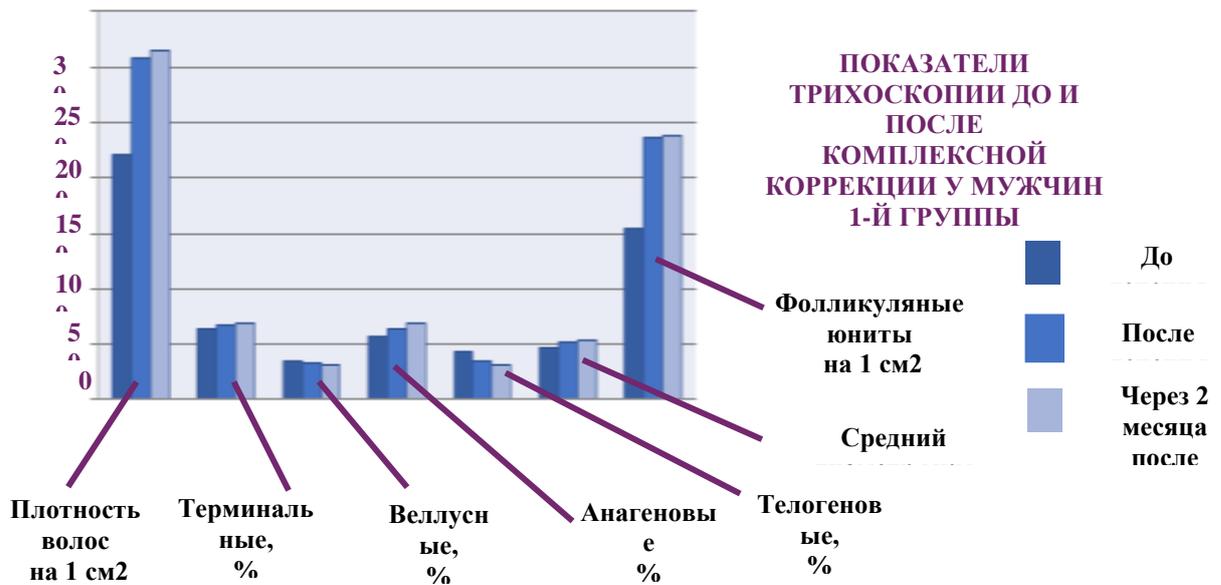


Через 2 месяца после лечения плотность волос на 1 см<sup>2</sup> в теменной области увеличилась на 29,4%. Соотношение анагеновых и телогеновых волос изменилось в сторону уменьшения телогеновых волос (76,28%:23,7%).

Была проведена оценка эффективности терапии пациенток АГА Селенцин ЛС при этом общее количество волос на см<sup>2</sup> в теменной области у пациенток основной группы ↑ на 28,33%. У пациенток основной группы отмечено достоверное ↑ количества фолликулярных юнитов на см<sup>2</sup>, ↓ процента vellusных волос в теменной и затылочной области, ↓ процента волос, находящихся в стадии телогена в теменной области.

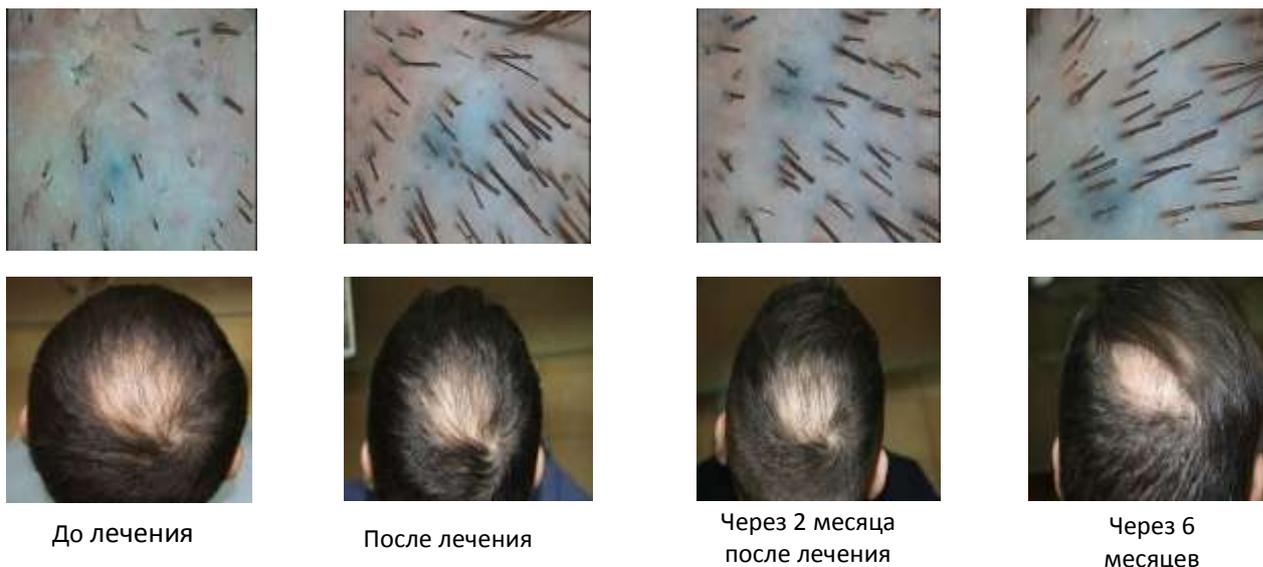


**2-Х МЕС. ТЕРАПИЯ КОМПЛЕКСОМ СЕЛЕНИЦИН У МУЖЧИН АГА (N=76):**



Через 2 месяца после лечения плотность волос на один квадратный сантиметр в теменной области увеличилась на 38,2%. Соотношение анагеновых и телогеновых волос изменилось в сторону уменьшения телогеновых волос (68,7%:31,28%).

Была проведена оценка клинической эффективности комплексной терапии мужчин с АГА Селеницин ЛС при этом общее количество волос на см<sup>2</sup> в теменной области в основной группе увеличилось на 58,94%. Количество волос находящихся в стадии анагена в основной группе возросло на 19,12%.



Инновационная косметическая программа Селенцин состоит из 4 этапов: 1. ОЧИЩЕНИЕ (Шампунь), 2. ВОССТАНОВЛЕНИЕ (Бальзам ополаскиватель, маска интенсивная), 3. УСИЛЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ (Лосьон-спрей укрепляющий, Лосьон пептидный), 4. АКТИВАЦИЯ РОСТА (Лосьон-спрей стимулирующий).

Правильное последовательное соблюдение всех этапов программы, способствуют видимому результату. В составе каждого компонента присутствуют вспомогательные вещества, которые воздействуют на волосяной фолликул и способствуют замедлению выпадения волоса и активации его роста.

В состав лосьон-спрей укрепляющий, лосьон пептидный и лосьон-спрей стимулирующий входят:

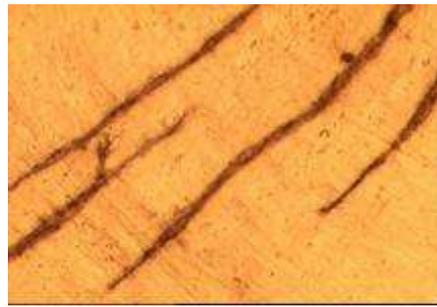
ANAGELINE - запатентованный активный ингредиент компании Silab (Франция), получаемый из сладкого белого люпина. Способствует увеличению густоты волосяного покрова за счет ↑ числа волос, находящихся в фазе анагена на 17% за 12 недель (in vivo, в монотерапии). В косметических средствах Селенцин содержание Anageline® от 0,25 до 9%: шампунь специализированный, бальзам-ополаскиватель, маска интенсивная, лосьон-спрей укрепляющий, Anageline® влияет на активность 5 $\alpha$ -reductase II.

Anageline 0.25%, протестированный на фибробластах человека, показывает ↓ активности 5 $\alpha$ -reductase II (эффект сравним с действием finasteride). Ограничивает превращение тестостерона в 5 $\alpha$ -DHT, который отвечает за миниатюризацию фолликул при андрогенной алопеции!

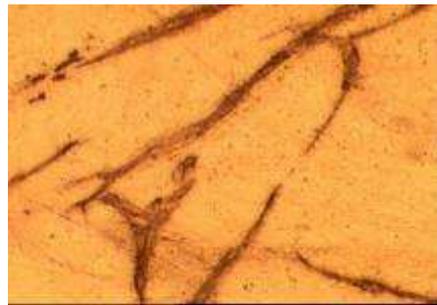
\* Энзимы 5 $\alpha$ -reductase II ускоряют гидроксигирование тестостерона в 5 $\alpha$ -дегидротестостерон, молекулу, принимающую участие в превращение обычных волос в истонченные, характерные для АГА

Anageline влияет на ангиогенез увеличивает образование новых сосудов → ↑ снабжение кислородом и питательными веществами ВФ в фазу анагена.

**Эффект влияния anageline® на неоваскуляризацию**



**контроль**



**0.25% anageline®**



**0.50% anageline®**



**1%anageline®**

Anageline влияет на метаболизм клетки, протестированный 1%, активизирует 1 transglutaminase- фермент, отвечающий за дифференциацию кератиноцитов и повышает метаболическую активность клетки - важный процесс фазы анагена, стимулируя рост волос.

Измерение метаболической активности кератиноцитов после обработки anageline' изучение действия mRNA, кодирующего тип 1 transglutaminase. Основные действия Anageline в средствах Селенцин Hair Therapy ↓ активности 5α-reductase II → ограничивает превращение тестостерона в дигидротестостерон → препятствует миниатюризации ВФ, и выпадению волос, регулирует местный гормональный баланс. ↑ активности 1 transglutaminase → стимулирует метаболизм в клетках ВФ → ↓ выпадение, активизирует рост волос, стимулирует клеточный метаболизм. ↑ синтеза VEGF →

образование новых сосудов → ↑ снабжение кислородом и питательными веществами ВФ, активизирует образование новых кровеносных

### ПЕПТИДЫ

В лечении АГА и телогенового выпадения волос. Яркий представитель линейки Селенцин пептидный лосьон Peptide Active для восстановления густоты волос. Это семейство веществ, молекулы которых построены из остатков аминокислот, соединенных в цепь амидными связями. Построению повторяют только часть фактора роста - его активный центр, который взаимодействует непосредственно с рецептором клетки, передавая ей сигнал к действию, за счет маленького размера, их возможная концентрация в препарате значительно выше, чем у факторов роста.

⇒ Способны более длительно (вследствие большей концентрации) и прицельно (за счет простоты молекулы) воздействовать на рецепторы клеточных мишеней

В состав СЕЛЕНЦИН Peptide Active пептидный лосьон для восстановления густоты волос входит: 1. Capilectine SP + PROCAPIL, 2. Экстракты карликовой пальмы, 3. Гинкго Билоба, 4. ДМАЭ (диметил-аминоэтанол).

1. CAPILECTINE SP - Стимулирует деление и дифференцировку клеток. Пептиды, входящие в состав: Arginine 3.25, Serine 4.25, Aspartic acid 11.5, Glutamic acid 12.5, Threonine 4.0, Glycine 3.5, Alanine 19, Tyrosine 5.25, Proline 3.75, Methionine 1.0, Valine 4.5, Phenylalanine 4.5, Isoleucine 4.75, Leucine 5.75, Histidine 2.5, Lysine 4.25.

PROCAPIL - витаминизированный матрикин + Апигенин + Олеаноловая кислота. После 14 дней культивирования клеток ВФ с PROCAPIL выявлена стимуляция экспрессии Ki-67, что указывает на усиление клеточной пролиферации. Активирует ряд генов, стимулирующих ламинин V и коллаген IV, усиливающих связь между базальными клетками и базальной мембраной, и адгезию клеток между волосяным сосочком и ВФ, удлиняя фазу анагена. Олеаноловая кислота ингибирует 5 $\alpha$ -редуктазу. Апигенин способствует улучшению микроциркуляции.

Активация генов композицией PROCAPIL

ГЕНЫ	ДЕЙСТВИЕ	АКТИВАЦИЯ
Laminin binding protein	Адгезия	+146%
Acetyl CoA transferase	Клеточный метаболизм	+137%
Cytokeratins 10	Дифференцировка	+154%

**+146% Стабилизирует волос в волосяном фолликуле!\***

Пептидный комплекс PROCAPIL+ Capilectine SP активизирует клеточный метаболизм в волосяных фолликулах, что способствует ускорению роста волос.

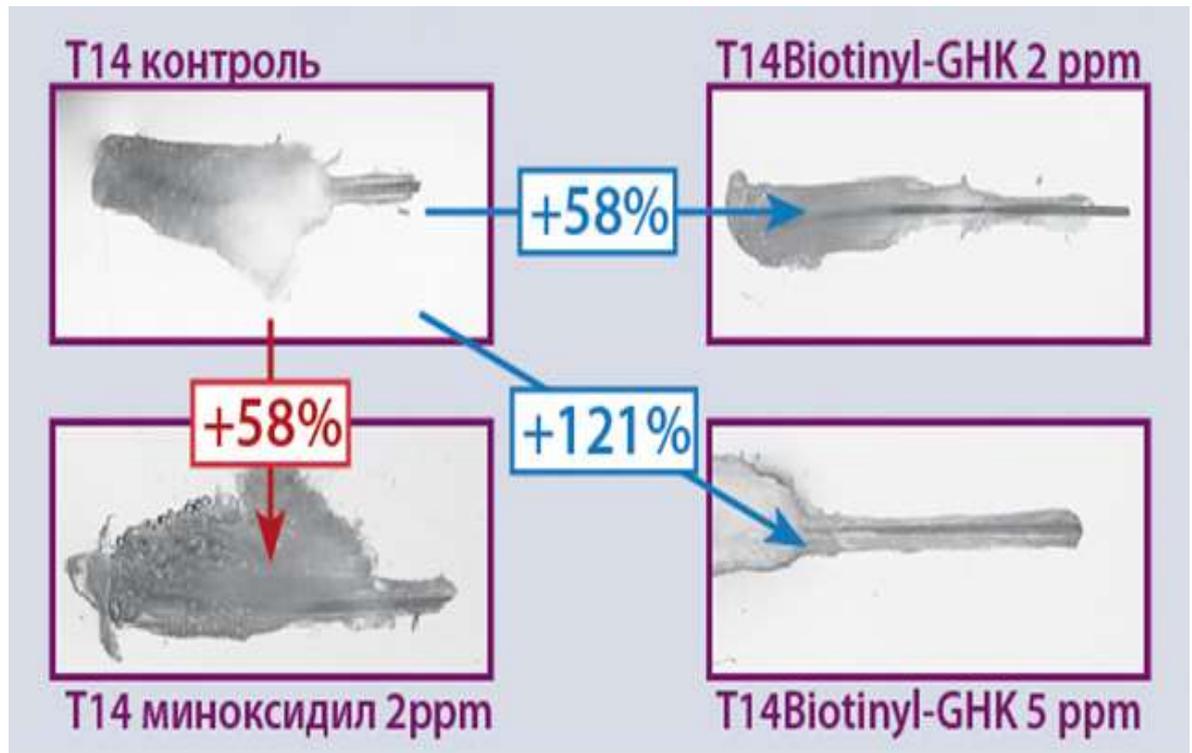
Пролонгирует жизненный цикл волоса, способствуя повышению густоты волос. Замедляет процесс старения волосяных фолликулов.

#### **2.ЭКСТРАКТ КАРЛИКОВОЙ ПАЛЬМЫ / 3.ГИНКОГО БИЛОБО**

Профилактирует и останавливает андроген-зависимое выпадение волос, препятствует миниатюризации волосяных фолликулов и восстанавливает толщину стержня волос, улучшает микроциркуляцию на уровне волосяного фолликула.

**4.МЕЗОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ДМАЭ** профилактирует старение клеток, улучшает кислородный обмен, повышает энергетический статус ВФ.

#### **Селенцин PeptideActiveProcapil стим уляция роста волос**

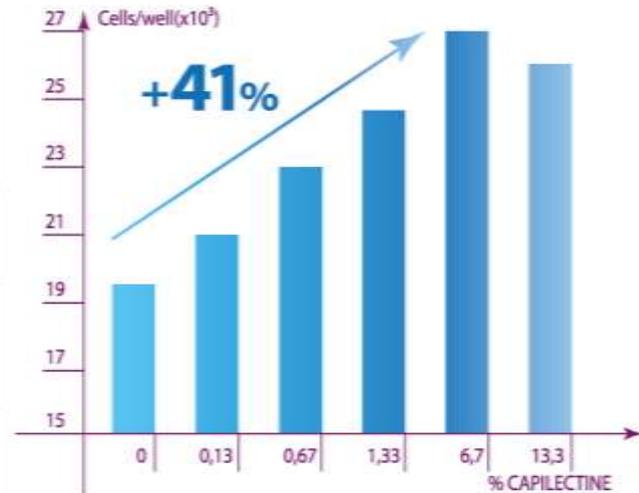


*Результаты исследования инкубации ВФ с Biotinyl-GHK (Procapil) и миноксидилом 2ppm: при концентрации 5ppm эффективность Biotinyl-GHK (Procapil) выше на 63%, в сравнении с миноксидилом*

*\*Исследования лаборатории Sederma (Франция)*

**Селенцин PeptideActiveProcapil замедляет старение ВФ**

Время	Культуральная среда	Количество клеток /мл
Seeding TO	—	100,000
To+72h	HAMF12+10% FCS	230,000
To+72h	HAMF12+6% Capilectine	270,000



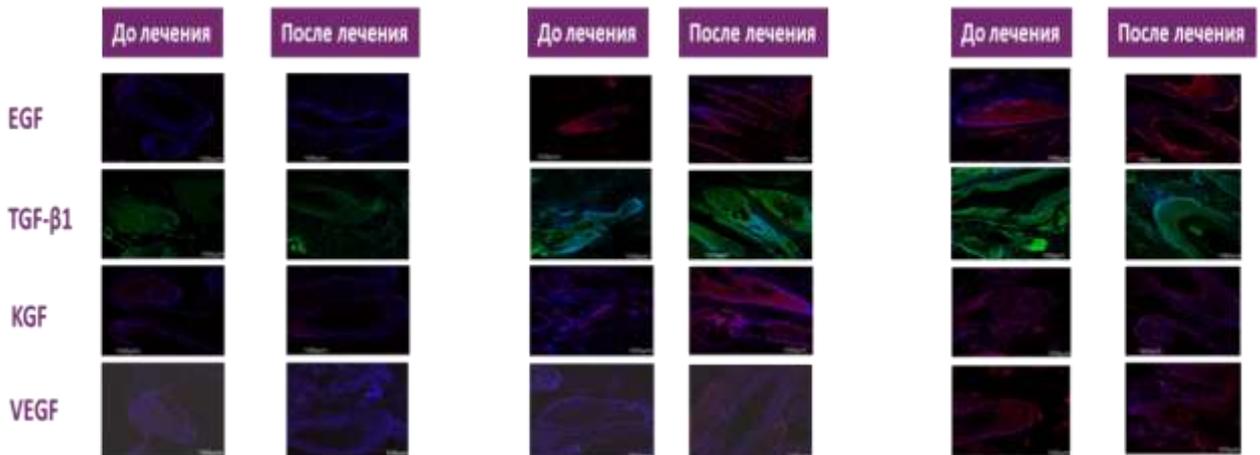
В результате исследования в культуральной среде, благодаря стимулирующему действию Capilectine повышаются дифференцировка и деление клеток.

\*Исследования лаборатории Sederma (Франция)

**Сравнительный анализ экспрессии факторов роста до и после комплексного лечения**



**Конфокальное изображение факторов роста в биоптатах кожи:**



Преимущества Пептидного лосьона Селенцин и результат от лечения замедляет старение волосяного фолликула на 41% , стимулирует рост волос эффективнее на 63 %,

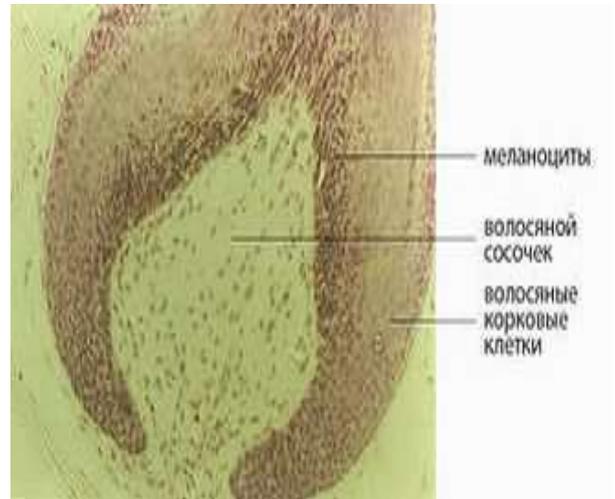
чем стандартная терапия, укрепляет волосы на 146% сильнее, ощутимо восстанавливает густоту волос всего за 4 мес.

**СЕЛЕНЦИН Peptide Active** форма выпуска и способ применения:

*Ампулы*- открыть ампулу, выдавить содержимое на сухую кожу проблемной области в прикорневую зону волосистой части головы, помассировать легкими движениями. Не смывать. Курс применения: ежедневно утром или вечером в течение 4-х месяцев (*1 ампулы достаточно на 2 использования, вскрытая ампула хранится не более 2-х дней*).

Селенцин Active pro стимулирующий лосьон-спрей для роста волос, в его состав: SEVEOV натуральный запатентованный активный ингредиент компании Naturex (Франция) для стимуляции роста волос. КОФЕИН природный стимулятор роста волос, мощный антиоксидант, защищающий волосы от вредного воздействия. ЭКСТРАКТ РЕПЕЙНИКА укрепление волос, усиления их роста, предупреждения ломкости и сечения. ГИДРОЛИЗАТ КОЛЛАГЕНА, КЕРАТИН И БИОТИН восстановление внутренней структуры и оболочки волос, их уплотнения, питания и блеска. ВИТАМИН А восстановление упругости и блеска волос.

Активный ингредиент SEVEOV активный ингредиент, получаемый из клубней растения маки перуанской. Защищает волосяную луковицу, увеличивает плотность коллагена, как в поверхностном кожном слое, так и в самом волосе, что препятствует выпадению волос. Защищает волосы от эндогенных и экзогенных стресс-факторов, создает для волос защитный барьер, который сокращает негативное влияние окружающей среды, тем самым образуя благоприятные условия для здорового развития волос. Повышает клеточную активность в луковице волоса, защищает и восстанавливает капилляры, примыкающие к волосяной луковице, усиливает их питание, способствует укреплению и росту волос.



СТИМУЛИРУЕТ РОСТ ВОЛОС НА 93% .Seveov- натуральный биостимулятор питает волосяные луковицы, активирует рост, регулирует обменные процессы в коже головы.



**Повышает клеточную активность в луковице волоса**

СЕЛЕНЦИН Activepro способ применения: Лосьон-спрей тщательно взболтать, равномерно распылить на сухие корни волос, помассировать легкими движениями. Не смывать. Рекомендуется наносить 1 раз в день утром или вечером в течение 2-х месяцев.

Комплексная схема применения СЕЛЕНЦИН

ЭТАПЫ ТЕРАПИИ	СРЕДСТВО	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ			
		30 дней	7 дней	30 дней	60 дней
Основа терапии	ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО	1 таб. 3 раза в день	Перерыв	1 таб. 3 раза в день	
Очищение	ШАМПУНЬ	Подходит для частого использования			
Восстановление	БАЛЬЗАМ-ОПОЛАСКИВАТЕЛЬ	Подходит для частого использования			
Усиленное воздействие при остром/сезонном выпадении волос	МАСКА ДЛЯ ВОЛОС	1-2 раза в неделю			
	УКРЕПЛЯЮЩИЙ ЛОСЬОН-СПРЕЙ	Для ежедневного использования 1 раз в день утром или вечером			
Восстановление густоты волос при хроническом поредении	ПЕПТИДНЫЙ ЛОСЬОН	Для ежедневного использования 1 раз в день утром или вечером			
Активация роста	СТИМУЛИРУЮЩИЙ ЛОСЬОН-СПРЕЙ				Ежедневно 1 раз в день

### Контрольные тестовые задания

1. Для онихомикоза не характерно:
  - a) деформация и утолщение ногтей
  - b) напертсковидная дистрофия
  - c) крошащийся и изъеденный со свободного края ноготь
  - d) тусклая, желтовато – серая окраска ногтей
  
2. Показания к системному лечению онихомикоза:
  - a) хронизация и распространенность грибкового процесса
  - b) склонность к рецидивам
  - c) неэффективность местного лечения
  - d) все вышеперечисленное
  
3. Наиболее часто онихомикоз вызывает:
  - a) *Trichophyton gypseum*
  - b) *Trichophyton interdigitale*
  - c) *Trichophyton rubrum*
  - d) *Trichophyton violaceum*
  
4. Назначение системных антимикотиков при онихомикозах не зависит от:
  - a) сопутствующей патологии
  - b) спектра противогрибковой активности препарата
  - c) глубины поражения ногтевой пластины
  - d) давности заболевания
  
5. Типичная локализация высыпаний при акне:
  - a) лицо, грудь, спина
  - b) голени, ягодицы
  - c) ладони, подошвы
  - d) половые органы
  - e) волосистая часть головы
  
6. В лечении акне обычно не используют:
  - a) антибиотики
  - b) ароматические ретиноиды
  - c) антиандрогенные препараты
  - d) глюкокортикостероиды
  
7. Для наружной терапии акне используют:
  - a) антибактериальные препараты
  - b) ретиноиды
  - c) азелаиновую кислоту
  - d) все перечисленное
  
8. Типичная локализация высыпаний при розацеи:
  - a) лицо
  - b) спина, грудь, лицо
  - c) грудь, спина

d) разгибательная поверхности конечностей

9. Укажите клинические признаки розацеа:

- a) эритема
- b) телеангиоэктазии
- c) нефолликулярные папулы и пустулы
- d) всё перечисленное верно

10. Профилактика розацеа состоит в:

- a) исключении алкогольных напитков
- b) соблюдении диеты с исключением острой ной пищи
- c) лечения сопутствующей патологии ЖКТ
- d) все перечисленное

11. Розацеа характеризуется всем перечисленным, кроме:

- a) эритемы
- b) пустул
- c) телеангиоэктазий
- d) комедонов

12. Антибиотики какой группы наиболее целесообразно назначать при угревой болезни:

- a) пенициллины
- b) макролиды
- c) фторхинолоны
- d) тетрациклины

13. Основной причиной гнездной алопеции считают:

- a) иммунные нарушения
- b) неправильный уход за волосами
- c) патологию антенатального развития
- d) наследственные нарушения синтеза кератина

14. К разновидностям алопеции относят:

- a) гнездную
- b) андрогенетическую
- c) диффузную
- d) всё перечисленное верно

15. Гнездная алопеция является:

- a) рубцовой
- b) нерубцовой
- c) травматической
- d) дистрофической

**ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ТЕСТАМ**

- 1) b)
- 2) d)
- 3) c)
- 4) d)
- 5) a)
- 6) d)
- 7) d)
- 8) a)
- 9) d)
- 10) d)
- 11) d)
- 12) d)
- 13) a)
- 14) d)
- 15) b)

## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### Основная:

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. ISBN 978-5-89644-123-6
2. Мордовцев В. Н., Бутов Ю. С., Мордовцева В. В. Клиническая дерматология: учебник / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. т. 2. С. 212—233. – ISBN 978-5-9704-1100-1

### Дополнительная:

1. Глиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности терапии онихомикозов стоп (обзор). Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т.26, №2. – С. 202-213. 4 Режим доступа: URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_37523597\\_25048196.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_37523597_25048196.pdf) (дата обращения 15.12.2020)
2. Корнишева В.Г., Ежков Г.А. Патология волос и кожи волосистой части головы. – СПб.: Фолиант, 2012. – 197 с.
3. Смирнова Е.А.1, Олисова О.Ю.1, Кочергин Н.Г. Новая комбинированная наружная терапия торпидных форм розацеа. Вестник дерматологии и венерологии. 2018; Том 94, № 4: 21-29.  
Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/innovatsii-v-naruzhnoy-terapii-rozatsea/viewer> (дата обращения 17.12.2020)
4. Улащик В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. – Мн.: Книжный Дом, 2008.-640 с: ил.
5. «Клинико-морфологическая характеристика состояния кожи пациентов с акне в динамике терапии изотретиноином в форме LIDOSE»  
Режим доступа: URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_18398978\\_93550698.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_18398978_93550698.pdf) (дата обращения 18.12.2020)

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян М.А. Генетические маркеры розацеа. Вестник новых медицинских технологий. 2018; Т. 25, № 4: 137–144. Режим доступа: URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_36664437\\_94259316.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_36664437_94259316.pdf) (дата обращения 18.12.2020)
2. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;(3):102-109. Режим доступа: URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_26415077\\_53410775.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26415077_53410775.pdf) (дата обращения 19.12.2020)
3. Баринаова А.Н. Современные методы лечения и реабилитации больных с вульгарными угрями. Лекция. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург 2018г.  
Doi: 10.17816/rFD201845-18
4. Демина О.М., Потехаев Н.Н. Современные этиопатогенетические механизмы развития розацеа и новые методы терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16(3): 13-23. Режим доступа: URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venereologiya/2017/3/downloads/ru/1199728492017031013> (дата обращения 15.12.2020)
5. Ляшко А. К. Вегетативные и сосудистые нарушения при ониомикозах и методы их комплексной терапии: автореф. дис.... канд. мед.наук: 14.00.11. – СПб, 2006. – 15 с. <http://medical-diss.com/docreader/244822/d#?page=1> (дата обращения 20.12.2020)
6. МонтесРосель К.В. и др. Микозы стоп: навстречу пациенту. *Клиническая дерматология и венерология*. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 50-56. Режим доступа: URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venereologiya/2017/4/downloads/ru/1199728492017041050> (дата обращения 18.12.2020)
7. Свирищевская Е.В., Матушевская Е.В., Матушевская Ю.И. Актуальные вопросы патогенеза и терапии розацеа. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(4): 4-13. Режим доступа: URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venereologiya/2017/4/downloads/ru/1199728492017041004> (дата обращения 20.12.2020)
8. Сергеев А.Ю. и др. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии ониомикозов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2007. – №3. – С. 9-16. 1. Режим доступа : URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_21152989\\_45728585.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21152989_45728585.pdf) (дата обращения 16.12.2020)
9. Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Гуменюк С.Е. 2 Патент №2698454 «Способ лечения ониомикозов стоп»/ Режим доступа : URL: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_39277163\\_15227792.PDF](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_39277163_15227792.PDF) (дата обращения 17.12.2020)
10. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(1):148-155. Режим доступа : URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089180/> (дата обращения 19.12.2020)

11. Gether, L., Overgaard, L. K., Egeberg, A., & Thyssen, J. P. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*; 2018; 179: 282–289. Режим доступа : URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261162/> (дата обращения 20.12.2020)

12. Holmes, A. D., & Steinhoff, M. (2016). Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Experimental Dermatology*, 2016, 26(8), 659–667. Режим доступа : URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27376863/> (дата обращения 16.12.2020)

13. James Q. Del Rosso, Emil Tanghe et al. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS), *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019; 12(6): 17–24. Режим доступа : URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360284/> (дата обращения 15.12.2020)

Интернет-ресурсы:

1. Вестник дерматологии и венерологии. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://www.vestnikdv.ru/jour>. (дата обращения: 27.03.2020)

2. Клиническая дерматология и венерология. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://mediasphera.ru>. (дата обращения: 29.03.2020)

3. Российский журнал кожных и венерических болезней. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://www.medlit.ru/journalsview/skindisease>. (дата обращения: 24.03.2020)

4. Логодерм: информационно-диагностическая система по дерматовенерологии. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://logoderm.ru/>. (дата обращения: 2.04.2020)