

Опыт применения гетерополисахаридов с целью восстановления барьерной функции кожи у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»

О.И. Рассохина¹, П.Е. Трахтман², Н.Н. Потекаев¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Рассохина Ольга Игоревна,
ассистент кафедры кожных болезней
и косметологии РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, 1
E-mail: olga-shuginina@yandex.ru

Статья посвящена особенностям изменений кожи при хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) и опыте их немедикаментозной коррекции. В исследовании принимали участие 34 пациента с кожными проявлениями хрРТПХ, находящиеся на стандартной иммуносупрессивной терапии или экстракорпоральном фотооблучении лимфоцитов реципиента (ЭКФ). Пациентам была проведена неинвазивная диагностика кожи (высокочастотное УЗИ кожи, фотодерматоскопия, себуметрия, корнеометрия), а также коррекция кожных проявлений с помощью гетерополисахаридов – гликозаминогликанов (ГАГ). Результаты исследования показывают, что рациональное топическое применение ГАГ на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии или ЭКФ привело к восстановлению эпидермального барьера, устранению субъективного дискомфорта в виде регресса ощущения стянутости и зуда кожи, частичному разрешению сыпи, что подтверждают данные неинвазивных методов исследования кожи. Неинвазивные методы оценки морфофункционального состояния кожи применимы для динамического наблюдения за пациентами с кожными проявлениями хрРТПХ.
Ключевые слова: хрРТПХ, осложнение ТГСК, кожные проявления хрРТПХ, неинвазивная диагностика кожи, УЗИ кожи, дерматоскопия, корнеометрия, себуметрия.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-76-83

Usage of heteropolysaccharides to restore the skin barrier function in patients with chronic "graft versus host" disease

O.I. Rassokhina¹, P.E. Trakhtman², N.N. Potekaev¹

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

² Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Olga I. Rassokhina, assistant of the
Department of Skin Diseases and
Cosmetology Pirogov Russian
National Research Medical University
Address: Russia 117997, Moscow,
Ostrovitianov st., 1
E-mail: olga-shuginina@yandex.ru

The article deals with the specific features of skin changes due to the chronic «graft-versus-host disease» (GVHD) reaction and practice of its drug-free modalities. This study involved 34 patients with skin manifestations of cGVHD, that were on the standard immunosuppressive therapy or extracorporeal photopheresis. The patients received non-invasive diagnostics of skin (high frequency ultrasound of skin, photodermatoscopy, sebumetry, corneometry), and also had their skin manifestations corrected with heteropolysaccharide. The outcome of the conducted study shows that rational topographical use of heteropolysaccharide on treatment of standard immunosuppressive therapy or extracorporeal photopheresis results in the recovery of epidermal barrier, bringing relief to personal discomfort as regressing the feeling of skin tightness and pruricity, fractional reduction of rash, which is confirmed by the data of the noninvasive methods of skin treatment. The noninvasive methods of valuating multifunctional skin health (high frequency ultrasound of skin, photodermatoscopy, sebumetry, corneometry) are applicable for case follow-up of patients with skin manifestations of cGVHD.

Key words: skin manifestations of cGVHD, complication of HSCT, noninvasive diagnosis of the skin, ultrasound of the skin, dermoscopy, corneometry, sebumetry.

Успехи в лечении многих ранее неизлечимых гематологических и онкогематологических заболеваний связаны с развитием и все более широким внедрением в практику трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Благодаря современным протоколам лечения выживаемость больных в ранние сроки после ТГСК увеличилась. Вместе с тем возросло количество пациентов с позд-

ними осложнениями ТГСК. Одно из таких осложнений – хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) – алло- и аутоиммунный процесс, главной мишенью которого является соединительная ткань. По данным разных авторов, кожа вовлекается в патологический процесс у 70–80% пациентов; у 50–70% из них заболевание протекает в экстенсивной форме [1–4].

Кожные проявления при хрРТПХ разнообразны, имитируют широкий спектр дерматологических нозологий. Высыпания сопровождаются сухостью кожи, ощущением стянутости, невыраженным зудом. Субъективные ощущения, вызванные поражением кожи, и локализация поражений на видимых участках тела приводят к дополнительному ухудшению качества жизни пациента, негативно влияют на его физическую, социальную и психологическую адаптацию [5]. Появление сухости кожи связывают с деструкцией потовых желез при хрРТПХ [1, 6]. Однако тот факт, что сухость кожи появляется на субклинической стадии хрРТПХ, указывает на наличие и других причин ее появления. В связи с этим интересно исследовать эпидермальный барьер.

На границе между роговым и зернистым слоями происходит секреция ламеллярных телец, содержащих предшественники липидов, а также необходимые ферменты для переработки этих прекурсоров в зрелые составляющие липидной матрицы; липидные тельца доставляют в межклеточное пространство рогового слоя протеолитические активные ферменты. Липиды эпидермиса обволакивают роговые чешуйки, формируя липидно-белковые структуры. Эти структуры плотно прилегают друг к другу, образуя мембрану [7]. Эпидермальный барьер препятствует трансэпидермальной потере воды, предотвращает проникновение патогенных микроорганизмов и аллергенов. На поверхности кожи располагается гидролипидная мантия (мантия Маркионины), образованная секретом потовых и сальных желез, которая обеспечивает защиту кожи от внешних загрязнений, регуляцию биоценоза кожи, гидратацию.

Нарушение строения эпидермального барьера приводит не только к нарушению проницаемости, но и к нарушению дифференцировки кератиноцитов, что проявляется эритемой, шелушением, сухостью и зудом [8]. Для подтверждения диагноза в ряде случаев проводят морфологическое исследование биоптатов кожи [9].

Несмотря на видимую локализацию изменений, на сегодняшний день не существует алгоритмов неинвазивной диагностики поражений кожи при хрРТПХ. Опубликовано единственное описание использования в клинической практике высокочастотного УЗИ (20 МГц) для исследования пораженной кожи при хрРТПХ [10]. Возможность использования дерматоскопии и функциональной диагностики кожи (себуметрии, корнеометрии, эластометрии, профилометрии и др.) для оценки состояния больного, стадии заболевания и контроля лечения кожных проявлений при хрРТПХ не исследована.

Лечение хрРТПХ – комплексное, включая применение высокодозной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), экстракорпорального фотооблучения лимфо-

цитов реципиента (ЭКФ), сопроводительную терапию. В комплексную терапию входят также лекарственные средства местного применения: топические глюкокортикостероиды (ГКС), нестероидные топические иммуномодуляторы (такролимус, пимекролимус) и топические ингибиторы кальциневрина, но терапия не позволяет полностью устранить неприятные субъективные ощущения, вызванные поражением кожи. Применение жизненно необходимой комплексной терапии и сопутствующие ей осложнения делают актуальным вопрос поиска дополнительных немедикаментозных способов коррекции кожных проявлений хрРТПХ наружными средствами.

Для восстановления эпидермального барьера необходимо обеспечить удержание влаги в роговом слое эпидермиса, а также создать условия для деления, созревания и синтетической функции кератиноцитов. Эти функции может выполнить гиалуроновая кислота (ГК) – один из представителей гликозаминоглинов (ГАГ). Синергизм ГК и ГКС доказан еще в 1990-х годах: было зафиксировано, что одновременное введение ГКС и ГК интраартикулярно предотвращает дегенерацию хрящевой ткани, вызываемую ГКС. Показало свою эффективность и накожное применение ГАГ: в экспериментальных исследованиях доказана способность ГАГ стимулировать процессы репаративной регенерации [11]. Противовоспалительные и антиоксидантные эффекты ГАГ также явились преимуществом при выборе препаратов для наружной коррекции кожных проявлений хрРТПХ.

С целью оптимизации лечения пациентов с кожными проявлениями хрРТПХ проведено исследование, среди задач которого было установление в динамике особенностей изменений кожи при хрРТПХ на основании неинвазивных методов диагностики и разработка немедикаментозных способов коррекции кожных проявлений хрРТПХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 34 больных с хрРТПХ и вовлечением кожи в патологический процесс. Возраст пациентов – от 3 до 24 лет. Все пациенты или их официальные представители были информированы о цели, задачах и методах исследования, плане обследования и применяемых в исследовании препаратах, а также о предполагаемых результатах; каждый из них подписал добровольное согласие.

Среди обследованных пациентов 14 (41%) – женского и 20 (59%) – мужского пола. В возрасте 3–5 лет – 5 (15%) человек; 6–12 лет – 15 (44%); 13–17 лет – 6 (18%); 18–24 лет – 8 (23%). Пациенты находились на разных стадиях течения процесса и в зависимости от изменений их состояния могли переходить из одной группы в другую. В стадии мани-

фестации были обследованы 9 (26,47%) пациентов; в прогрессирующей стадии – 17 (50%); в стадии регресса – 14 (41,18%).

Развитию хРТПХ у 7 (20,5%) пациентов предшествовала аллогенная ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора; у 27 (79,5%) – гаплогенная ТГСК. У 4 (11,7%) пациентов ТГСК была повторной. Под нашим наблюдением находилась также пациентка после третьей ТГСК по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Большинству пациентов (79,5%) ТГСК проводили после режима кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК).

У большей части пациентов развитию хРТПХ предшествовала острая ее стадия. У 26 (76,5%) обследованных пациентов хРТПХ носила экстенсивный характер, а у 8 (23,5%) – ограниченный. Все пациенты получали лечение по поводу хРТПХ: 21 (61,2%) больной находился на иммуносупрессивной терапии (ИСТ); а у 13 (38,8%) проводили экстракорпоральное фотооблучение лимфоцитов реципиента (ЭКФ). Местно применяли ГКС-мази согласно протоколу лечения. С целью оценки морфофункциональных изменений применяли фотодерматоскопию, высокочастотное УЗИ кожи, себуметрию, корнеометрию.

Фотодерматоскопия – неинвазивный метод оптической диагностики кожи, в основе которого лежит принцип эпилюминисцентной микроскопии кожи с 10-кратным увеличением. Фотодерматоскопия позволяет визуализировать внутрикожные изменения в эпидермисе и дерме, преимущественно в сосочковом слое.

Дерматоскопию проводили в двух режимах (иммерсионном – для лучшей визуализации пигментного компонента и поляризационном – для лучшей визуализации сосудистого компонента) с помощью дерматоскопа Delta 20+, *Heine Optotechnik*, Германия, фотоадаптера для SLR фотокамеры *Nikon*; фотографировали с помощью фотокамеры *Nikon D2500, DermLite II Pro*, США. В качестве иммерсионной среды использовали антисептический гель. Изучению подвергали кожу очагов поражения, волосистой части головы, околоногтевое ложе. Полученные изображения анализировали на откалиброванном мониторе, не подвергая цветокоррекцию во избежание искажения.

УЗИ кожи выполняли с помощью ультразвукового сканера DUB (*Digital ultraschall bildsystem*) Scan TPM (*Taberna pro medicum*), Германия. Полученное изображение обрабатывали с помощью оригинального программного обеспечения DUB *Skin Scanner*, совместимого с *Windows 2007*. В качестве проводника использовали стандартный ультразвуковой гель средней вязкости. Измерение проводили в очаге поражения и на симметричном участке тела без видимых поражений. Использовали высокочастотные дат-

чики: 22 МГц – для визуализации изменений в дерме и 75 МГц – в эпидермисе. Глубина сканирования – 10 мм при частоте 22 МГц и 4 мм – при частоте 75 МГц; разрешающая способность достигала 72 и 21 мкм соответственно ($1 \text{ мкм} = 10^{-6} \text{ м} = 10^{-3} \text{ мм}$).

Функциональное состояние кожи изучали на основании корнеометрии (измерение влажности кожи) и себуметрии (измерение сальности кожи) с помощью портативного аппарата *HydraTest* (Великобритания). В основе метода лежит технология измерения биоэлектрического сопротивления (BIA). Измеряли показатели в очаге поражения и на симметричном участке в 7 точках. Измерения проводились в стандартных условиях (температурный режим, влажность воздуха). Последнее нанесение наружных средств на исследуемую зону выполняли за 2 часа до диагностических процедур. Осмотр пациентов проводили динамически, с интервалом в 1 неделю.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу *BIOSAT 6.1* с применением непараметрических методов статистики. Описательная статистика выполнена с определением медианы и квартилей Me ($Q1-Q3$), применением точного критерия Фишера, критериев χ^2 , Манна-Уитни и Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинической картины заболевания показал, что у большинства пациентов кожный процесс носил волнообразный характер. Обострения наблюдались на фоне снижения ИСТ.

В стадии манифестации кожных проявлений хРТПХ высыпания носили остро- и подостровоспалительный характер, были распространенными. В клинической картине кожного процесса преобладали яркие эритематозно-сквамозные пятна, на месте которых формировались лихенифицированные инфильтрированные бляшки размером от 1–3 см в диаметре до крупных очагов – 10–12 см и более со стертыми границами, застойно-красного цвета, склонностью к периферическому росту, а также экссудативные эритематозно-папулезные высыпания. Пациенты предъявляли жалобы на сухость, стянутость кожи и небольшой зуд; у 44,4% пациентов было ощущение «покалывания» кожи; у 44,4% пациентов отмечена ониходистрофия, представленная в основном онихошизисом – поперечным расщеплением ногтевой пластины. Изменения волос у обследованных пациентов на этой стадии отсутствовали.

В прогрессирующей стадии заболевания жалобы на зуд и покалывание были единичными; пациенты предъявляли жалобы на сухость и стянутость кожи. Кожный процесс переходил в стадию хронического иммунного воспаления, нарастала инфильтрация кожи,

на ее фоне появлялись участки атрофии. Отдельные элементы сыпи подвергались обратному развитию и оставляли после себя гиперпигментацию. В окраске доминировали застойные, ливидно-красные тона. Высыпания, как правило, были распространенными вплоть до универсального поражения кожи. Клинически они были представлены в основном инфильтрированными бляшками, нередко сливающимися и образующими древовидный или сетчатый рисунок. Кожный рисунок на поверхности бляшек был подчеркнут. Наблюдался выраженное мелко- и крупнопластинчатое шелушение, корки. У ряда пациентов были зафиксированы язвы и эрозии, ладонно-подошвенный синдром. Ониходистрофия в данной стадии встречалась в 88,2% случаев и была представлена в основном онихорексисом (80%) – продольным расщеплением ногтевой пластины; онихолизисом (20%) – отслоением ногтевой пластины от ложа; онихошизисом (26,7%), онихогрифозом (11,8%) – утолщением и деформацией ногтевой пластины; в 33% случаев имело место сочетание разных видов ониходистрофий. Изменение волос в виде истончения наблюдалось в 57% больных, алопеция была у 17,6%, корки на волосистой части головы – у 17,6% пациентов.

На стадии регресса признаки иммунного воспаления вытесняют дистрофические изменения кожи. Высыпания могут быть как распространенными, так и ограниченными, представлены преимущественно атрофией, склерозом и пигментацией. Изменение ногтей наблюдалось у 41,6% пациентов, в том числе онихорексис (36%), онихошизис (7,1%), онихолизис (14,2%). Пациенты не предъявляли жалоб на зуд и стянутость кожи, но жалобы на сухость кожи сохранялись у 41,6%.

Анализ дерматоскопической картины ногтевого валика проводили 24 пациентам с хРТПХ: оценивали форму капилляров, толщину сосудистого русла, расположение капилляров относительно друг друга, плотность капилляров в 1 мм. В норме при дерматоскопии ногтевого валика в поле зрения на бледно-розовом фоне различимы одинаковые U-образные капилляры в виде петель, расположенные «часть-колом», по направлению роста ногтевой пластины. Верхушки петель направлены дистально, а их ножки – проксимально.

По данным дерматоскопии проксимального ногтевого валика, у пациентов с хРТПХ, помимо типичных сосудов, встречаются атипичные. Атипичные U-образные петли при хРТПХ отличаются по высоте на 50–70%, они разнокалиберны (сосуды утолщены или сужены равномерно или неравномерно), нередко формируются «микроаневризмы», чаще расположенные в верхушках шпилек; сосуды разнонаправлены.

У больных с хРТПХ одновременно определяются сосуды разного типа – типичные и атипичные U-образные петли, комочки, клубочки, линейные сосуды, точечные капилляры ($p < 0,05$). Кроме того, у больных с экстенсивной формой хРТПХ определяется «жемчужная полоса» как отражение склеротического процесса ($p < 0,05$). Плотность сосудов, как правило, < 6 (83,3%).

Анализ функционального состояния кожи у 34 больных с кожными проявлениями хРТПХ показал, что уровень влажности, по данным корнеометрии, достоверно ниже нормы (в норме влажность кожи > 36 ед., сальность – 2–3 бара) как в очаге поражения, так и в зоне контроля ($p < 0,05$). Отмечено снижение сальности и влажности кожи на всех стадиях процесса. Тенденция к незначительному увеличению влажности кожи в прогрессирующей стадии по сравнению со стадией манифестации говорит о нарастании отека кожи. Показано, что восстановление барьерных функций кожи сочетается с разрешением кожных проявлений хРТПХ в стадии регресса.

Ультразвуковое сканирование кожи провели 5 пациентам: трем – в возрасте от 3 до 6 лет; двоим – в возрасте от 17 до 24 лет. Экстенсивная форма хРТПХ отмечена у 4 больных, ограниченная кожная – у одного. Все пациенты находились в прогрессирующей стадии процесса. Ультразвуковая картина очага поражения по сравнению с контрольным участком у обследованных пациентов характеризуется уменьшением толщины и увеличением акустической плотности эпидермиса, что говорит о дистрофии, а также увеличении толщины и уменьшении акустической плотности дермы, косвенно свидетельствуя о воспалении. Таким образом, помимо признаков воспаления, с помощью неинвазивных методов исследования зафиксировано нарушение эпидермального барьера.

Восстановление эпидермального барьера проводили с помощью ГАГ.

- ГАГ в виде плацентарной коллагеновой маски-пленки «Плазан» (Россия). Подобные маски-пленки используются для восстановления кожи в комбустиологии [11].

- Регениал крем (*Regenyal Laboratories.r.l.*, Италия) (0,2%-й гиалуронат натрия, экстракт руты, эхинацеи, арники, молотого, пантенол, витамин Е), обладающий антиоксидантным, противовоспалительным, антисептическим и увлажняющим действием.

- Топикрем Цика (*Nigy-Charlieu Lab.*, Франция) (гиалуроновая кислота, комплекс Cu-Zn-Mn, глицерин), обладающий эпителизирующим, антибактериальным, увлажняющим действием.

На момент обследования у пациентов была отмечена прогрессирующая стадия кожного процесса; все они получали ИСТ и/или ЭКФ, а также местную

терапию согласно протоколу лечения. В дополнение к этому на кожу, предварительно очищенную от экзогенных загрязнений мицеллярной водой или водой с моющими гелями, содержащими мягкие ПАВ, абсорберы кожного сала, эмульенты, наносили Регениал крем (9 пациентов) или Топикрем Цика (9 пациентов) – ежедневно, 2 раза в день, в течение 28 дней. При тяжелом течении кожного процесса (4 пациента) применяли плацентарные коллагеновые маски-пленки «Плазан». Процедуры проводили ежедневно: на предварительно очищенную кожу после антисептической обработки наносили маску-пленку; время экспозиции маски – в среднем 20 минут.

Кроме того, все пациенты наносили на весь кожный покров мягкие жировые косметические композиции – «Детский крем», «Геронтол» («Свобода», Россия), Атодерм (*Bioderma*, Франция), Липикар бальзам (*La Roche Posay*, Франция) – от 2 до 5 раз в день в зависимости от субъективных ощущений, длительно.

Исследованы сальность и влажность кожи пациентов до немедикаментозной коррекции и на 28-й день коррекции кожных проявлений хРТПХ в составе комплексной ИСТ, ЭКФ. Применение немедикаментозной коррекции кожных проявлений хРТПХ препаратами, содержащими ГАГ, в соответствии с предложенной схемой привело к увеличению влажности кожи с 26 (26–28) до 31 (30–34) у.е. и сальности кожи с 1 до 2 бар, что сопровождалось регрессом зуда и сухости кожи. Стянутость кожи сохранялась у 2 пациентов, что обусловлено склеродермоподобными изменениями кожи.

Клинический пример

Пациентка Б., 24 лет, поступила под наблюдение в возрасте 23 лет, через 4 года после дебюта ОЛЛ, с жалобами на сухость кожи, покалывание.

Первые высыпания на туловище появились спу-

стя 150 дней после 3-й гаплогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) от отца и 30 дней после DLI от сиблинга (сестры). Со слов пациентки, в первый месяц заболевания сыпь была представлена эритематозными пятнами. Высыпания быстро распространились на кожу предплечий, плеч, бедер и лица. Пациентка обратилась к гематологу: ИСТ была скорригирована; для лечения кожных проявлений направлена к дерматологу.

На момент обращения кожный процесс носил подостровоспалительный характер, был распространенным, с преимущественной локализацией инфильтративно-отечных бляшек на коже туловища и латеральных поверхностях бедер (рис. 1 А). Инфильтрированные бляшки застойных, ливидно-красных тонов сливались, образуя древовидный рисунок, создавая эффект мраморности кожи. Придатки кожи изменены: на голове – субтотальная алопеция, онихохексис.

При дерматоскопии очаг поражения был представлен локализованной на гиперемизированном фоне ярко-красной атипичной сосудистой сетью (сосуды, формирующие сеть, разной толщины и длины), белыми пятнами. При дерматоскопии ногтевого валика визуализировались атипичные шпильки, периваскулярная ишемия в виде «жемчужной полосы» (рис. 2).

На УЗИ очага поражения толщина эпидермиса была меньше, а толщина дермы больше по сравнению с контрольным участком кожи без видимых изменений; акустическая плотность эпидермиса – выше, а дермы – ниже, что свидетельствует о дистрофии эпидермиса и воспалительном процессе в дерме.

По данным себу- и корнеометрии регистрировали снижение влажности кожи на 37,83% по сравнению с нормой, а также тенденцию к снижению сальности – признак нарушения эпидермального барьера. К основному лечению (ИСТ, в том числе ГКС и эмо-

Рисунок 1

Пациентка Б.: кожные проявления хРТПХ задней поверхности туловища, первичное обращение (А); эрозивные дефекты на коже лопаточной области (Б)

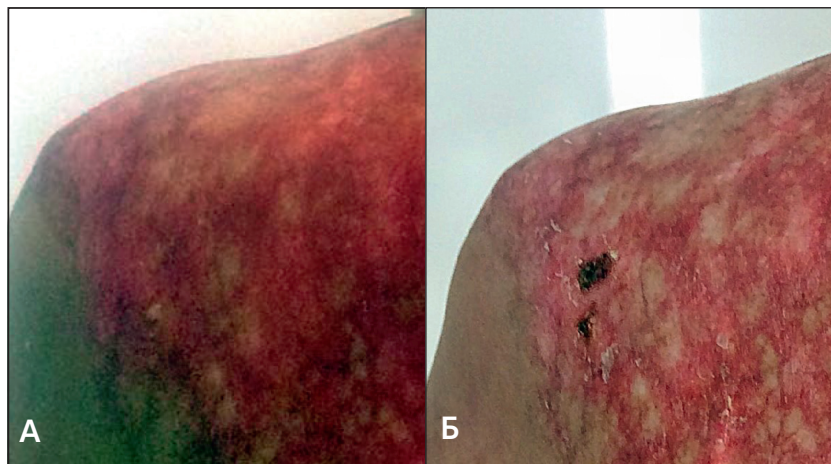


Рисунок 2

Пациентка Б.: дерматоскопия околоногтевого ложа: 1 – «жемчужная полоса», 2 – атипичные шпильки

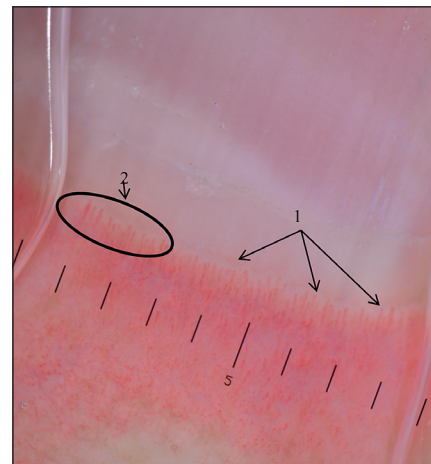
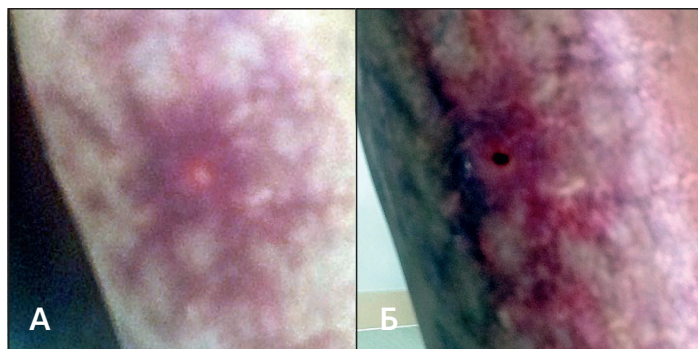
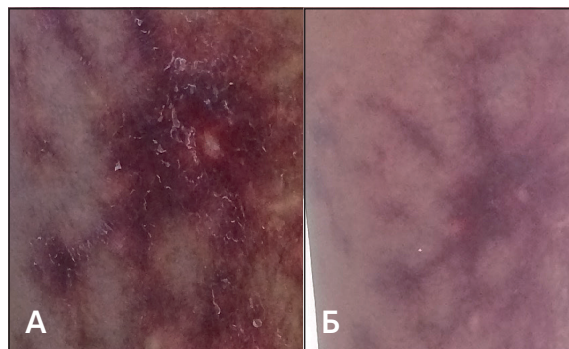


Рисунок 3

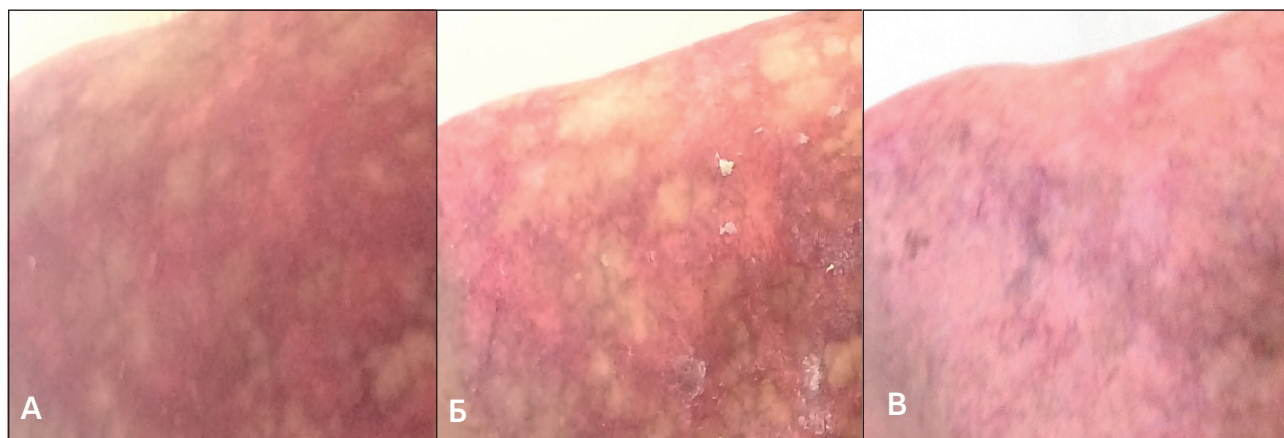
Пациентка Б.: кожные проявления хРТПХ, латеральная поверхность правого бедра, первичное обращение (А); язвенный дефект на коже бедра (Б)

**Рисунок 4**

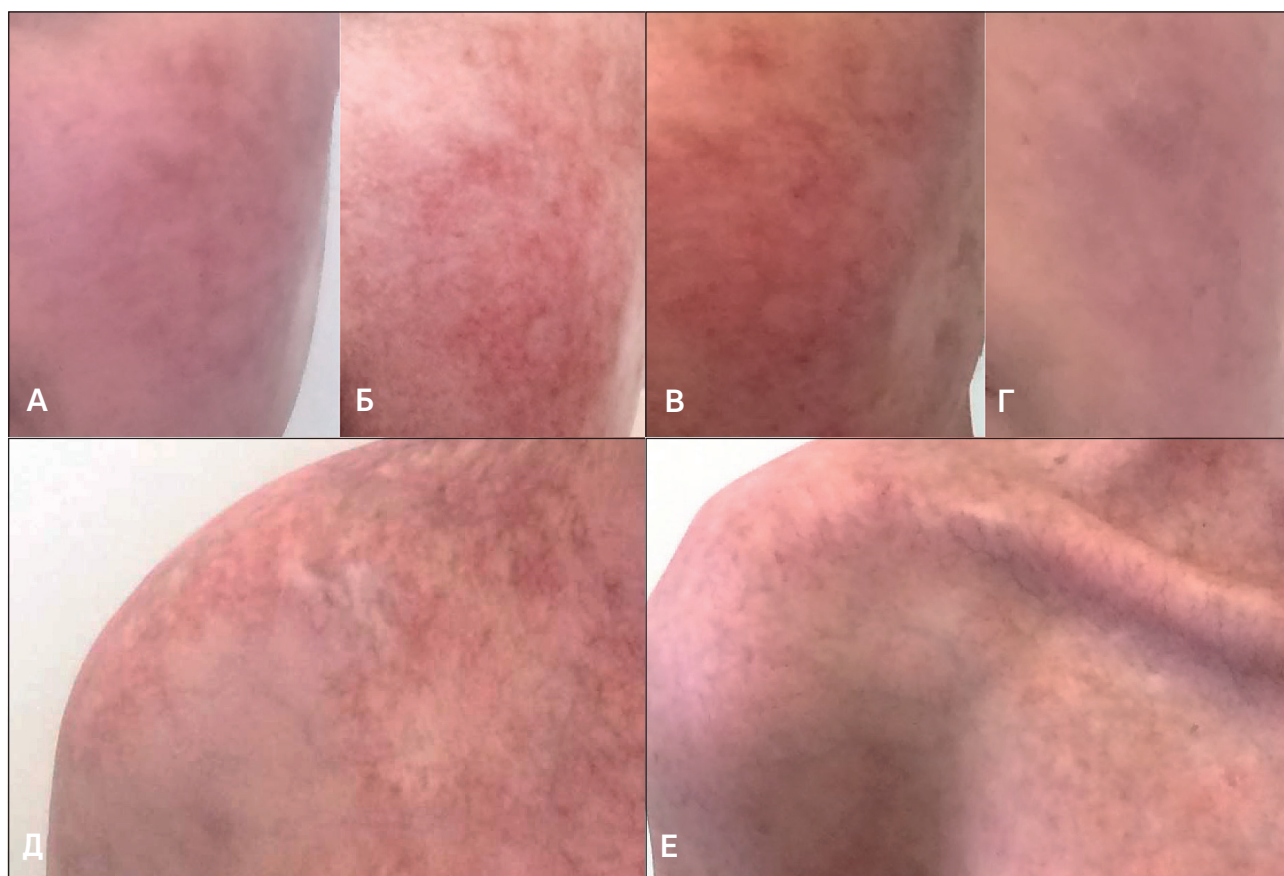
Динамика очага поражения на коже латеральной поверхности бедра через 14 дней (А) и 21 день (Б)

**Рисунок 5**

Пациентка Б.: динамика изменения очагов поражения на коже лопаточной области через 14 дней (А), 21 день (Б) и 28 дней (В)

**Рисунок 6**

Пациентка Б.: динамика кожных проявлений хРТПХ (А–Е) на фоне применения плацентарной маски-пленки за весь период наблюдения



ленты местно) добавили кремы, содержащие низко- и среднемолекулярную гиалуроновую кислоту. Через 7 дней от начала наблюдения инфильтрированные бляшки на наружной поверхности правого бедра изъязвились с образованием дефекта размером $1,5 \times 2$ см в диаметре с подрывными отечными краями. Дно язвы было покрыто гнойно-некротическим налетом (рис. 3 Б).

На бляшках, расположенных над ключицей, над II грудным позвонком, в лопаточной области над остью лопатки и в пояснично-крестцовой области над пояснично-крестцовым сочленением, а также над гребнями подвздошных костей образовались эрозии от 0,2 до 4,5 см в диаметре, с округлыми очертаниями, покрытые корками (рис. 1 Б). Все очаги поражения обрабатывали антисептическими средствами; были сформированы марганцовокислые корки. После отторжения корок, основываясь на опыте комбустиологов, очаги поражения покрыли стерильными масками-пленками с гетерополисахаридами – «Плазан» («Жеспар-Биос», Уфа, Башкортостан, Россия). Процедуры проводили ежедневно: на предварительно очищенную кожу после антисептической обработки наносили маску-пленку, оставляли ее до высыхания. По мере восстановления кожи время экспозиции маски уменьшалось от 10 до 40 минут. Через 4 недели эрозивные дефекты полностью эпителизировались, язвенный дефект на бедре зарубцевался мягким нормотрофическим рубцом (рис. 4, 5).

Кроме того, на лицо и грудь с целью эстетической коррекции внешнего облика пациентка применяла указанную маску permanently с краткосрочными перерывами в течение всего периода наблюдения (рис. 6 А–Е), что существенно улучшило внешний вид больной. Это отчетливо видно на фото при сравнении кожи груди и левого плеча. В дальнейшем на кожу плеча наносили крем с гиалуроновой кислотой. На левом плече мраморность кожного рисунка была выражена в большей степени, появилась пигментация. По данным себуметрии, влажность кожи увеличилась до 29 у.е., наблюдается восстановление содержания липидов на поверхности кожи и влаги в роговом слое эпидермиса.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поражения кожи при хрРТПХ – распространенное проявление болезни, которое регистрируется у 95% пациентов [1]. Согласно современной классификации выделяют три стадии течения процесса – манифестную, прогрессирующую и регрессивную [12]. Кожные проявления хрРТПХ могут быть представлены лихеноидными высыпаниями либо протекают по склеродермоподобному варианту [1, 6].

Для склеродермоподобного поражения кожи любой этиологии в дебюте характерны неспецифические изменения кожи (эритема, инфильтративно-отечные и индуративные папулезно-бляшечные элементы). С момента появления неспецифических элементов дальнейшее развитие в сторону инфильтративно-индуративных и склероатрофических изменений кожи может начаться через несколько недель и даже спустя несколько лет [13].

Аналогичные неспецифические высыпания в виде эритематозных пятен и отечно-инфильтративных элементов мы наблюдали у наших пациентов в стадии манифестации кожных поражений хрРТПХ. В прогрессирующей стадии высыпания распространялись, нарастала инфильтрация сыпи, на поверхности некоторых элементов формировалась атрофия. Как и в исходе любого склеродермоподобного процесса, у наших пациентов в стадии регресса хрРТПХ формировались рубцовая атрофия кожи, гипер- и гипопигментные пятна, атрофодермия. Поражению кожи практически у всех пациентов сопутствовала ониходистрофия. На всех стадиях процесса пациенты отмечали зуд, ощущение сухости и стянутости кожного покрова, причем появление сухости кожи – в субклинической стадии.

Диагностическая ценность капилляроскопии для диагностики системной склеродермии доказана давно, но для проведения исследования требуется специально оборудованное рабочее место. Дерматоскопия, как и капилляроскопия, – неинвазивный оптический метод исследования. Десятикратное увеличение дерматоскопов позволяет визуализировать сосуды наряду с другими внутрикожными изменениями. Доступность метода обусловлена портативностью прибора и возможностью его использования представителями любой специальности. Darryn Rennie показал диагностическую ценность дерматоскопии для диагностики синдрома Рейно [14].

Нами впервые исследована дерматоскопическая картина проксимального ногтевого валика у больных с кожными проявлениями хрРТПХ. Выявление при разных формах хрРТПХ и на разных его стадиях дерматоскопических стигм, аналогичных таковым при склеродермии, подтверждает мнение о том, что кожный процесс при хрРТПХ протекает, как склеродермоподобный синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинвазивные морфофункциональные методы исследования показали, что в основе кожного процесса лежит иммунное воспаление, в результате которого развивается микроангиит. В механизме формирования субъективных ощущений при хрРТПХ, помимо иммунного воспаления, участвует наруше-

ние эпидермального барьера, доказанное данными функциональной диагностики кожи и высокочастотного УЗИ. Лечение таких пациентов, как показывает наш опыт, должно быть комплексным. К основному курсу терапии полезно присоединить немедикаментозную коррекцию эпидермального барьера препаратами, содержащими ГАГ. Впервые показано, что использование неинвазивных методов диагностики кожи (УЗИ, дерматоскопия, себуметрия, корнеометрия) информативно для динамического наблюдения за пациентами с кожными проявлениями хрРТПХ и оценки их состояния.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О.И. Рассохина <https://orcid.org/0000-0002-2156-5487>

П.Е. Трахтман <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Н.Н. Потекаев <https://orcid.org/0000-0002-9331-7714>

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей. – М.: ММИА, 2003.
2. Čeović R., Desnica L., Pulanić D., et al. High frequency of cutaneous manifestations including vitiligo and alopecia areata in a prospective cohort of patients with chronic graft-vs-host disease: Croatian Medical Journal 2016; 57 (3): 229–38.
3. Lee S.J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood 2017; 129 (1): 30–7.
4. Peyraga G., Lizee T., Gustin P., Clement-Colmou K., Di Bartolo C., Supiot S., et al. Treatment of cutaneous and/or soft tissue manifestations of corticosteroids refractory chronic graft versus host disease (cGVHD) by a total nodal irradiation (TNI). Clin Transplant 2017; 31 (4): e12923.
5. Flowers M.E.D., Martin P.J. How We Treat Chronic Graft-versus-Host Disease. Blood 2015; 125 (4): 606–15.
6. Atkinson K. Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation. Cambridge university press: 1999, 701–15, 993–1000.
7. Левашева С.В. Нарушение регуляции эпидермального барьера в формировании атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей. Автореф. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. – Уфа, 2015.
8. Баррет-Хилл Фл. Косметическая химия для косметологов и дерматологов. – М.: Косметика и медицина, 2017, с. 232.
9. Hillen U., Hausermann P., Massi D., Janin A., Wolff D., Lawitschka A., Greinix H., Meyer R., Ziemer M. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29 (5): 948–54.
10. Gottlöber P, Leiter U, Friedrich W, Bunjes D, Schulz A, Kerschner M, Peter RU. Chronic cutaneous scleroderma graft-versus-host disease: evaluation by 20-MHz sonography. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17 (4): 402–7.
11. Зимницкий А.Н., Башкатов С.А. Гликозаминогликаны в биохимических механизмах адаптации организма к некоторым физиологическим и патологическим состояниям. – М.: Глобус, 2004, с. 203.
12. Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации по лечению хрРТПХ после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. – НОДГО 2015: 15.
13. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. – М.: Медицина, 1993: 266 с.
14. Rennie Darryn. Nailfold dermatoscopy in general practice: Aust Fam Physician, 2015; 44 (11): 809–81.