

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

О.Н. Зайнуллина¹, З.Р. Хисматуллина¹, Д.В. Печкуров²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия

В представленном обзоре литературы приведены данные о методах, применяемых для оценки состояния кожного покрова при atopическом дерматите. Недостатком существующих тестовых систем является проблема несогласованности специалистов в одномоментной оценке основных индексов тяжести и распространенности заболевания, а также эффективности. Эта проблема решается с помощью инструментальных методов оценки морфофункционального состояния кожи. Общепринятым методом изучения морфологии кожи является биопсия. Главными недостатками гистологического метода являются инвазивность, остающийся рубец, возможные осложнения: инфицированная рана, развитие флегмоны. Существующие недостатки гистологического метода привели к внедрению неинвазивных органосохраняющих методов исследования: конфокальная сканирующая лазерная микроскопия кожи, ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография. Данные методы позволяют объективизировать оценку эффективности лечения дерматозов. Развитие прижизненных методов морфофункционального исследования кожи, позволяющих определить состояние кожи в очагах и вне очагов поражения, оценить эффективность лечения, является основой персонифицированной дерматологии.

Ключевые слова: atopический дерматит, кожа, методы диагностики, тестовая система, оптическая когерентная томография.

Modern methods of estimation of the skin condition with atopic dermatitis in children

O.N. Zainullina¹, Z.R. Khismatullina¹, D.V. Pechkurov²

¹ Bashkir state medical university, Ufa, Russia

² Samara state medical university, Samara, Russia

The literature review provides data on the methods used to assess the skin state with atopic dermatitis. The drawback of the existing test system is the problem of inconsistency of specialists in the assessment of major indices of severity and the prevalence of the disease, as well as the efficiency. This problems is solved by using instrumental methods for evaluating the skin morphofunctional state. Biopsy is the generally accepted method in studying the skin morphology.

The main disadvantages of the histological method are invasiveness, the remaining scar, possible complications: infected wound, development of phlegmon. The existing drawbacks of histological method led to the introduction of non-invasive organ preserving research methods: confocal scanning skin microscopy, ultrasonography, optical coherence tomography. These methods allow to objectify the evaluation of a dermatoses treatment effectiveness. The development of intravital methods of morphofunctional skin study, that allows to identify the skin condition in and out the lesion, examine the treatment effectiveness is the basis of personified dermatology.

Keywords: atopic dermatitis, skin, diagnostic methods, test system, optical coherence tomography.

Основным инструментом исследования в дерматологии долгое время оставался клинический метод. Недостатком этого метода является субъективность. Важным шагом по пути повышения объективности метода было создание тестовых систем, позволяющих количественно оценить тяжесть процесса при хронических дерматозах и эффективность проводимой терапии.

Одним из наиболее распространенных индексов в оценке проявлений atopического дерматита

(АтД) и основным инструментом для определения тяжести его протекания является индекс SCORAD. Он включает комплексную оценку трех информационных блоков: распространенность кожных поражений, их выраженность или интенсивность и субъективные симптомы [1].

Для оценки степени тяжести АтД был предложен индекс тяжести заболевания и площади поражения при экземе (Eczema Area and Severity Index – EASI). Индекс учитывает локализацию

процесса и выраженность ключевых признаков: эритема, инфильтрация/папулы/отек, эксфолиация и лихенификация. Показано статистически значимое соглашение между индексом EASI и другими общепринятыми индексами оценки тяжести АтоД, а также подчеркивается индивидуальная направленность индекса, обеспечивающая всестороннюю оценку состояния пациента [2].

Создание и внедрение полуколичественных методов оценки клинической картины является важным шагом в оценке выраженности симптомов заболевания, следовательно, и оценки эффективности терапии. В тоже время серьезными недостатками тестовых систем являются проблемы несогласованности различных специалистов в одномоментной оценке основных индексов тяжести и распространенности АтоД, а также невозможность их использования в оценке безопасности терапии. Также тестовые системы ограничивают оценку состояния кожных покровов пациента только описанием очагов поражения, при этом кожа, свободная от высыпаний, остается вне поля зрения специалиста. Работы, подтверждающие изменения невовлеченной кожи больных АтоД, вызывают повышенный интерес, так как во многом остается неизвестным, какие триггерные факторы и какие конкретные механизмы запускают патологические процессы в клинически здоровой коже. Кожа больных АтоД, свободная от высыпаний, отличается от кожи подобной локализации здоровых людей повышенной сухостью и большей потенцией к воспалению в ответ на раздражение [3]. Гистологически в коже больных атопическим дерматитом, свободной от высыпаний, обнаруживали Т-клеточный инфильтрат [4]. Предварительные результаты изучения морфологического состояния кожи больных хроническими дерматозами к моменту регресса клинических проявлений и окончанию терапии демонстрируют резидуальные признаки патологического процесса [5], что может служить причиной ран-

них рецидивов при несвоевременном окончании проводимого лечения.

Задача персонализации терапии, оценки ее эффективности и безопасности с учетом объективного состояния кожи может быть решена только на основе использования инструментальных методов оценки морфофункционального состояния кожи [6]. Методы исследования морфологии кожи делятся на инвазивные и неинвазивные. Общепринятым методом изучения морфологии кожи остается эксцизионная или инцизионная биопсия, позволяющая изучать морфологию ткани на уровне клетки.

Согласно гистологическим исследованиям воспалительных дерматозов, несоответствие ранее установленных диагнозов результатам гистологической диагностики составило 21%. В 7% случаев предварительный клинический диагноз изначально вообще не был установлен и был впервые выявлен только после проведения гистологического исследования [7]. Внедрение гистологической диагностики на основе использования видеоинформационных технологий (экспертной системы «ГИСТОДЕРМ») позволила повысить точность в установлении диагноза на 26,6% [8].

При высокой информативности метод имеет существенные недостатки, исключающие его многократное и мультиочаговое использование. Ограниченные возможности морфологических исследований, очевидно, послужили причиной недостаточного объема информации о морфофункциональных особенностях клинически здоровой кожи больных хроническими дерматозами, отсутствие которой, с одной стороны, не позволяет составить полного представления о механизмах развития заболевания, а с другой – в полной мере оценить эффективность, а самое главное – безопасность существующих методов лечения.

В последние годы для диагностики и оценки эффективности проводимой терапии заболеваний кожи находят применение методы неинва-

Сведения об авторах:

Зайнуллина Олеся Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: olisenok@mail.ru.

Хисматуллина Зарема Римовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: hzr07@mail.ru.

Печуров Дмитрий Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159, e-mail: dmpetchkurov@yandex.ru.

живной диагностики [9]. Развитие и внедрение в практику неинвазивных методов диагностики в настоящее время является актуальным для всех областей медицины, в том числе для дерматологии, что прежде всего связано с приоритетом безопасности исследований для пациента. Использование современных неинвазивных методов диагностики обеспечит одно из перспективных направлений развития дерматовенерологической службы, основанное на предсказательном персонализированном и профилактическом подходе к терапии больных дерматозами [10].

Современные неинвазивные методы исследования отличаются разрешающей способностью и глубиной проникновения. Одним из наиболее информативных методов, приближающихся по информативности к традиционной биопсии, является конфокальная сканирующая лазерная микроскопия кожи, которая позволяет послойно оценивать структуру кожи без ее повреждения. Метод впервые был внедрен в 1957 году М. Minsky [11] с целью исследования нейронной сети. В дерматологии данный метод получил развитие благодаря работам М. Rajadhyaksha и соавт. (1999) [12].

Отечественная научная школа, занимающаяся проблемами использования прижизненной конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) в дерматологии, представлена группой ученых российской лаборатории по изучению репаративных процессов в коже Научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Проводятся исследовательские работы по изучению возможностей КЛСМ в оценке морфофункционального состояния кожи, изучению маркеров возрастной инволюции кожи [13, 14], при оценке морфологической структуры кожи больных атопическим дерматитом [15].

Несмотря на очевидные достоинства прижизненной КЛСМ, широкое использование метода клиницистами ограничивается высокой стоимостью оборудования. В настоящее время делаются попытки разработки менее затратных и более компактных сканирующих технологий, что, возможно, сделает данный метод обследования более доступным.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – неинвазивный, безопасный и высокоточный метод

прижизненного исследования тканей, который используется в клинической практике более 50 лет и занимает ведущее место в алгоритме обследования пациента с различными заболеваниями. Впервые в дерматологии метод был использован в 1979 году [16]. Значительный прогресс в развитии высокочастотных систем визуализации позволил дифференцировать морфологические структуры эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки в норме и при патологии [17–19].

Сапожниковой Ю.А. (2016) впервые научно обоснована целесообразность оценки изменений морфофункциональных параметров кожи у больных хроническими дерматозами на всех клинических стадиях с помощью метода высокочастотного ультразвукового сканирования. Разработана методика билатерального сравнительного изучения очагов, основанная на определении асимметрии толщины и акустической плотности слоев кожи, что позволило разработать объективные ультразвуковые критерии диагностики и оценки эффективности терапии при каждой изучаемой патологии, не зависящие от категории пациентов и анатомической локализации патологического процесса [20]. С помощью ультразвукового сканирования кожи проводилась оценка безопасности и клинической эффективности применения мази Элоком и гидрокортизоновой мази у детей раннего возраста, страдающих АтД [21]. С использованием конфокальной лазерной оптической сканирующей микроскопии (КЛОСМ) и ультразвукового дерматосканирования, позволивших визуализировать морфологическую структуру слоев кожи, проводилась оценка эффективности, переносимости и безопасности крема мометазона фуроата (Унидерм) при лечении АтД [22].

Отечественные ученые изучают возможности применения ультрасонографии в клинической практике врача-дерматолога и косметолога. А.П. Безуглый и соавт. доказали эффективность использования метода в диагностике конглобатной формы угрей, рубцовых изменений, изучении возрастных изменений и объективном мониторингировании эффектов косметологических процедур при коррекции возрастных изменений и контроле глубины введения препаратов для контурной пластики [23, 24], продемонстрировали

возможности УЗИ в исследовании новообразований кожи.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – высокоразрешающий (от 3–5 до 25 мкм) метод визуализации структуры биотканей, приближающийся по информативности к традиционной биопсии, позволяет получать информацию о морфологическом состоянии здоровой и патологически измененной кожи в реальном времени, может эффективно использоваться в качестве альтернативы традиционной инцизионной биопсии для прижизненной оценки морфофункционального состояния кожи. Принцип ОКТ базируется на низкокогерентной интерферометрии, эквивалентной технике «А-скан» ультразвуковой томографии. Техника «А-скан» была впервые разработана в Эссенском университете и использована для изучения тканей глаза [25]. Эта неинвазивная техника, позволяющая в реальном времени получать изображение поперечного среза биологической ткани, в том числе кожи. Так, Шливно И.Л. (2014) осуществлена идентификация компонентов изображений тонкой и толстой кожи у больных с АД, полученных методом оптической когерентной томографии с использованием метода математического моделирования Монте-Карло [10].

В ряде медицинских областей оптическая когерентная томография превратилась из перспективного метода оптической визуализации в стандартный метод диагностики. С 1997 года начинается широкое внедрение ОКТ в дерматологию. В настоящее время несколько научных групп в мире посвящают свою деятельность изучению кожи методом ОКТ. В России научная школа, занимающаяся неинвазивными методами исследования в дерматологии, в частности ОКТ, существует с 1997 года и возглавляется профессором Петровой Г.А. За это время были разработаны основы практического применения ОКТ в дерматологии, разработана терминология, критерии оценки и сформулированы оптические признаки здоровой и патологически измененной кожи, необходимые для практической реализации метода ОКТ [26, 27].

Анализ литературы, посвященной исследованиям возможностей ОКТ, показывает, что в настоящее время данный метод стремительно развивается. Актуальность дальнейшего разви-

тия оптической когерентной томографии заинтересованность специалистов, использующих этот метод в своей работе, подтверждается созданием сайта [28], публикующего все исследования, проводимые в данной области. На сегодняшний день сайт содержит около 400 страниц и более 7000 публикаций.

Показателем барьерной функции кожи и инновационным методом для измерений потери воды является индекс ТЭПВ – трансэпидермальная потеря воды [29]. ТЭПВ характеризует пассивное распространение воды от гидратированных слоев эпидермиса к более низкому водному содержанию поверхностных слоев. Вода, достигшая рогового слоя, частично испаряется с поверхности кожи, частично сохраняется благодаря присутствию в роговом слое натуральных увлажняющих факторов (NMF) [30].

В случае повреждения кожного барьера кожа менее эффективно сдерживает воду, и, следовательно, индекс ТЭПВ возрастает. Исследования ТЭПВ у больных различными дерматозами с нарушенным барьером кожи, таких как атопический дерматит, псориаз, ихтиоз и контактный дерматит, продемонстрировали значительное увеличение показателя [31–33]. Эвапориметры (приборы, служащие для измерения испарения воды), широко известны и доступны [34–36].

Наряду с ТЭПВ защитную функцию кожного барьера принято оценивать методом корнеометрии, измеряющим увлажненность рогового слоя. Роговой слой состоит из богатых белком корнеоцитов, которые содержат растворимый в воде NMF (натуральный увлажняющий фактор), обеспечивающий сохранение воды. Неспособность рогового слоя удерживать воду влияет как на физические, так и на функциональные свойства кожи [37]. С целью измерения содержания воды роговым слоем используются электрические методы измерения влажности (измерение проводимости, емкости или импеданс), микроволновые и спектроскопические методы [38].

Значительный объем исследований и доказанная высокая информативность методов позволили исследователям включить ТЭПВ и гидратацию в тестовую систему оценки тяжести АД – OSSAD. В отличие от шкалы SCORAD, это первая тестовая система, учитывающая функциональное состояние эпидермального барьера [39].

Таким образом, развитие и внедрение в практику современных неинвазивных методов диагностики, позволяющих осуществлять мультиочаговое и динамическое наблюдение за состоянием кожи в очагах и вне очагов поражения, до и в процессе терапии является основой современной персонифицированной дерматологии. Приоритеты безопасности пациента на диагностическом и терапевтическом этапах стимулируют дальнейшее развитие и внедрение в практическую дерматологию современных неинвазивных методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score* / A.P. Oranje, E.J. Glazenburg, A. Wolkerstorfer et al. // *Br. J. Dermatol.* 2007. Vol. 157. P. 645–648.
2. *Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme* / N. Barbier, C. Paul, T. Luger et al. // *British Journal of Dermatology.* 2004. Vol. 150, №1. P. 96–102.
3. *New insights into atopic dermatitis* / D.Y. Leung, M. Boguniewicz, M.D. Howell et al. // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113, №5. P. 651–657.
4. *Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities* / M. Suarez-Farinas, S.J. Tintle, A. Shemer et al. // *J. Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 127, № 4. P. 954 – 964.
5. *Прижизненный ОКТ-мониторинг морфологических изменений кожи как контроль эффективности лечения дерматозов* / Г.А. Петрова, И.Л. Шливко, М.В. Зорькина и др. // *Клин. дерматология и венерология.* 2008. № 1. С. 36–40.
6. *Современные неинвазивные технологии визуализации в дерматологии* / Ю.Ю. Штиршина-дер, А.В. Миченко, О.Р. Катункина и др. // *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2011. №5. С.41–53.
7. *Минулин И.К., Платонова О.В., Богданов Г.В. Мониторинг клинко-морфологической диагностики кожных заболеваний по данным гистологической лаборатории РККВД* // *Тез. науч. работ конференции дерматологов и венерологов Приволжского федерального округа. Казань, 2011. С. 74–77.*
8. *Организация гистологической диагностики дерматозов с использованием видеотехнологий* / А.В. Самцов, В.В. Барбинов, Д.А. Решетник и др. // *Вест. дерматологии и венерологии.* 2012. №6. С.11–19.
9. *Безуглый А.П., Жукова О.В., Петунина В.В. Современная диагностика кожи и доказательная косметология* // *Клин. дерматология и венерология.* 2010. №5. С.110–112.
10. *Шливко И.Л. Возможность индивидуализации, контроля эффективности и безопасности терапии дерматозов на основе оценки морфофункционального состояния кожи методом ОКТ: Автореф. дис. д-р. мед. наук.* М., 2014. 48 с.
11. *Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscopy* // *Scanning.* 1988. Vol. 10. P. 128–138.
12. *In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology* / M. Rajadhyaksha, S. Gonzalez, J.M. Zavislan et al. // *J. Invest. Dermatol.* 1999. Vol. 113. P. 293–303.
13. *Иванова Е.В., Ткаченко С.Б., Агафонова С.Г. Конфокальная лазерная микроскопия в изучении структурных особенностей кожи* // *Эксперимент. и клин. дерматокосметология.* 2010. №6. С. 3–10.
14. *Кузьмина Т.С., Варданян К.Л., Василевская Е.А. Сравнительная характеристика классического гистологического исследования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии как методов изучения морфофункционального состояния кожи* // *Клин. дерматология и венерология.* 2009. №1. С. 23–27.
15. *Лукашева Н.Н., Ткаченко С.Б., Потекаев Н.Н. Возможности прижизненной конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в оценке патоморфологических изменений при аллергодерматозах* // *Эксперимент. и клин. дерматокосметология.* 2008. №5. С. 32–36.
16. *Alexander H., Miller D.L. Determining skin thickness with pulsed ultra sound* // *J. Invest. Dermatol.* 1979. Vol. 72. P. 17–19.
17. *Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи* / О.В. Жукова,

- Н.Н. Потекаев, А.Г. Стенько и др. // *Клин. дерматология и венерология*. 2009. №3. С. 4–9.
18. Ультразвуковая диагностика новообразований кожи / М.И. Курдина, Л.А. Макаренко, Н.Ю. Маркина и др. // *Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009. Т. 20, №3. С. 51–55.
19. Schmid-Wendtner M.H., Dill-Muller D. *Ultra sound technology in dermatology* // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2008. Vol. 27. P. 44–51.
20. Сапожникова Ю.А. Ультразвуковое сканирование в оценке морфологии кожи у больных хроническими дерматозами: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2016. 24 с.
21. Кравченя С.С., Бакулев А.Л. К вопросу о безопасности и эффективности применения мометазона фуроата при атопическом дерматите у детей раннего детского возраста (клинико-ультрасонографическое исследование) // *Клин. дерматология и венерология*. 2010. №3. С. 47–51.
22. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Лукашева Н.Н и др. Неинвазивные методы диагностики в оценке эффективности наружной терапии хронических воспалительных дерматозов // *Клин. дерматология и венерология*. 2010. №2. С. 35–40.
23. Безуглый А.П., Жукова О.В., Петунина В.В. Современная диагностика кожи и доказательная косметология // *Клин.дерматология и венерология*. 2010. №5. С.110–112.
24. Ультразвуковая диагностика новообразований кожи/ М.И. Курдина, Л.А. Макаренко, Н.Ю. Маркина и др. // *Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009. Т. 20, №3. С. 51–55.
25. *In vivo optical coherencetomography* / A.F. Fercher, C.K. Hitzenberger, W. Drexler et al. // *Am. J. Ophthalmol.* 1993. Vol.116, №1. P. 113–114.
26. Экспериментальная идентификация компонентов ОКТ-изображения здоровых покровных тканей полового члена / Г.А. Петрова, М.В. Зорькина, И.Л. Шливкои др.// *Рос. журнал кожных и венерич. болезней*. 2008. №5. С. 77–79.
27. Экспериментальная идентификация компонентов ОКТ-изображений здоровой тонкой кожи человека / Г.А. Петрова, К.С. Петрова, И.Л. Шливкои др.// *Рос. журнал кожных и венерич. болезней*. 2008. № 6. С. 53–55.
28. OCTNews [сайт] // URL: <http://www.octnews.org/category/5/dermatology/>.
29. Spruit D., Malten K.E. Water vapour loss and skin barrier. An evaluation and some new findings // *Trans St. Johns Hosp Dermatol Soc.* 1971. Vol. 57. P. 167–176.
30. Verdier-Sevrain S., Bonte F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms // *J.Cosmet. Dermatol.* 2007. №6. P. 75–82.
31. Combination therapy improves the recovery of the skin barrier function: an experimental model using a contact allergy patch test combined with TEWL measurements / J.P. Hachem, K. De Paepe, E. Vanpeee et al.// *Dermatology*. 2001. Vol. 202. P. 314–319.
32. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis / G.S. Pilgram, D.C. Vissers, H. van der Meulen et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2001. Vol. 117. P. 710–717.
33. Нарушение эпидермального барьера у детей с атопическим дерматитом и его роль в развитии аллергической сенсибилизации и респираторной аллергии / Н.Б. Мизачева, А.В. Жестков, Т.И. Каганова и др. // *Рос. аллергологич. журнал*. 2015. №5. С.39–48
34. Correlation of transepidermal water loss with skin barrier properties in vitro: comparison of three evaporimeters / R. Elkeeb, X. Hui, H. Chan et al. // *Skin Res. Technol.* 2010. Vol. 16. P. 9–15.
35. Cutaneous bioengineering instrumentation standardization: the Tissue Viability Imager / G.E. Nilsson, H. Zhai, H.P. Chan et al. // *Skin Res. Technol.* 2009. Vol. 15. P. 6–13.
36. Sotoodian B., Maibach H.I. Noninvasive test methods for epidermal barrier function // *Clin. Dermatol.* 2012. Vol. 30, №3. P. 301–310.
37. Bioengineering of the skin: water and the stratum corneum / J. Fluhr, P. Elsner, E. Berardesca et al.// London: CRC Press, 2005. P.97–102.
38. Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties / R. Darlenski, S. Sassning, N. Tsankov et al. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2009. Vol. 72. P. 295–303.
39. The objective severity assessment of atopic dermatitis (OSAAD) score: validity, reliability and sensitivity in adult patients with atopic dermatitis / I. Angelova-Fischer, A. Bauer, U.C. Hipleret et al.// *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 153. P. 767– 773. ■