**ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ КОЖИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕГОРМОНАЛЬНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И УВЛАЖНЯЮЩЕГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ НАФТАЛАНСКОЙ НЕФТИ**

**Петрова К.С.** – к.м.н., доц., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ.

**Немирова С.В.** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им Б.А.Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ.

**Исламов Р.А. -** заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии ЧУЗ

"Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Нижний Новгород".

**Карпенко А.А. –** врач-ординатор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ.

Федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра кожных и венерических болезней.

603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

**Автор, ответственный за переписку: Немирова С.В.** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им Б.А.Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ. . +79519062045, E-mail: nemirova.info@gmail.com

**DYNAMICS OF THE SKIN CONDITION OF THE LOWER EXTREMITIES IN PATIENTS WITH CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF A NON-HORMONAL ANTI-INFLAMMATORY AND MOISTURIZING AGENT BASED ON NAPHTHALAN OIL**

**Petrova K.S. -** Candidate of Sciences in Medicine, Docent, Associate Professor of the Department of skin and venereal diseases of FSBEI HE PRMU MOH Russia.

**Nemirova S.V.** - Candidate of Sciences in Medicine, associate Professor of the Department of hospital surgery named after B. A. Korolev of FSBEI HE PRMU MOH Russia.

**Islamov R.A.** - Head of the Department of cardiovascular surgery of "Clinical hospital" RZD-Meditsina "of Nizhny Novgorod".

**Karpenko A.A.** – resident physician of the Department of skin and venereal diseases of FSBEI HE PRMU MOH Russia.

«Privolzhsky Research Medical University»

603950, BOX-470, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky PL., 10/1

**The author responsible for the correspondence:** Nemirova Svetlana Vladimirovna. +79519062045, E-mail: nemirova.info@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Резюме**

**Введение.** Трофические нарушения кожи нижних конечностей встречаются у 15% пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) и приводят к их осложнениям из-за нарушения барьерной функции кожи. При ХВН на фоне флебогипертензии нарушаются процессы нормальной трофики кожи и процессы пролиферации и кератинизации эпидермоцитов, что может привести к появлению множества входных ворот для вторичной инфекции. Для нормализации этих процессов существует целая группа препаратов – «корнеопротекторы». Особый интерес вызывают препараты, способствующие регенерации, обладающие противовоспалительным и антибактериальным эффектом. К таким средствам можно отнести крем «Лостерин», содержащий обессмоленный нафталан в концентрации 3%.

**Цель.** Оценить состояние кожи нижних конечностей у пациентов с хронической венозной недостаточностью на фоне применения нафталанового крема «Лостерин» (3%).

**Материалы и методы.** Было обследовано 15 пациентов (5 мужчин, 10 женщин), средний возраст 67,27 ± 1,03 год. Всем пациентам неделю ежедневно наносили крем «Лостерин» на кожу голени и стопы правой нижней конечности, левая - интактна (контроль). Для оценки эффективности терапии перед терапией и через неделю применения препарата выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) симметричных участков кожи голеней и стоп.

**Результаты.** Пациенты отмечали снижение выраженности сухости кожи, зуда, шелушения, а также усиление ее эластичности в областях топической терапии по сравнению с интактной. На ОКТ второй серии, полученных через неделю после ежедневного нанесения крема «Лостерин» определяются признаки снижения отечных изменений, снижение высоты и яркости 1 и 2 оптических слоев, что свидетельствовало об уменьшении явлений гиперкератоза.

**Заключение.** Крем «Лостерин» повышает эффективность комплексной терапии ХЗВ, снижая риск возникновения микротравм кожи, позволяет восстановить водно-липидную мантию кожи и процессы физиологического шелушения с совпадением субъективных ощущений пациентов и данных оптической когерентной томографии.

**Ключевые слова:** Лостерин, корнеопротекторы, оптическая когерентная томография, трофические язвы, флебогипертензия.

**Abstract**

**Introduction.** Trophic skin disorders of the lower extremities occur in 15% of patients with chronic venous diseases (CVD) and lead to their complications due to impaired skin barrier function. With CVI against the background of phlebohypertension, the processes of normal skin trophism are disrupted, and, consequently, the processes of proliferation and keratinization of epidermal cells, can lead to the appearance of many entry gates for secondary infection. To normalize these processes, there is a whole group of drugs - "corneoprotectors". Of particular interest are drugs that promote regeneration and have anti-inflammatory and antibacterial effects. These products include the cream "Losterin" containing deresined naphthalan at a concentration of 3%.

**Aim.** To assess the condition of the skin of the lower extremities in patients with chronic venous insufficiency while using the naphthalan cream "Losterin" (3%).

**Materials and Methods.** We examined 15 patients (5 men, 10 women), the average age was 67.27 ± 1.03 years. All patients were daily applied a weekly cream "Losterin" on the skin of the shin and foot of the right lower extremity, the left leg was intact (control). To assess the effectiveness of therapy, before therapy and after a week of using the drug, optical coherence tomography (OCT) was performed on the same symmetrical areas of the skin of the shins and feet.

**Result.** Patients noted a decrease in the severity of skin dryness, itching, peeling, as well as an increase in its elasticity and turgor in the areas of topical therapy compared to intact. On OCT of the second series, obtained a week after the daily application of Losterin cream, signs of a decrease in edematous changes, a decrease in the height and brightness of 1 and 2 optical layers, which indicated a decrease in the phenomena of hyperkeratosis, were determined.

**Conclusion.** Cream "Losterin" increases the effectiveness of complex therapy of chronic venous disease, reducing the risk of microtraumas of the skin, allows you to restore the water-lipid mantle of the skin and the processes of physiological peeling with the coincidence of the subjective sensations of patients and optical coherence tomography data.

**Keywords:** Losterin, corneoprotectors, optical coherence tomography, trophic ulcers, phlebohypertension.

**Введение.** По данным эпидемиологических исследований, трофические нарушения кожи нижних конечностей встречаются у 15% пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ), однако эти данные значительно колеблются в зависимости от наличия и выраженности венозной недостаточности [1,2]. Эти изменения могут становиться факторами риска осложнений как варикозной, так и посттромботической болезни, т.к. кожа человека является барьерным органом, расположенным на границе раздела сред «организм-окружающая среда», и одной из ее важнейших функций является защита подлежащих тканей от внешних воздействий. При этом на степень выраженности осложнений могут влиять такие факторы, как:

* компактная структура рогового слоя с защитной липидной пленкой, препятствующая проникновению чужеродных агентов в организм;
* способность кожного покрова к регенерации, позволяющая сохранить целостность защитного барьера;
* эластичность и механическая устойчивость дермы и гиподермы, амортизирующие внешние механические воздействия;
* меланиновый барьер, нейтрализующий воздействие ультрафиолетового излучения;
* наличие на поверхности кожи системы нормальной микрофлоры [3,4].

При ХВН на фоне флебогипертензии в результате наличия длительно существующих статических изменений нарушаются процессы нормальной трофики, а, следовательно, и процессы пролиферации и кератинизации эпидермоцитов, что в сочетании с отеком создает предпосылки для появления множества входных ворот для вторичной инфекции. Клиническими проявлениями этого состояния являются выраженная сухость, шелушение, отек кожи разной степени выраженности, явления ее пигментации, эритемы, липодерматосклероз и язвенные дефекты, что нашло отражение в клинической части современной классификации заболеваний вен [5]. Причем начальные проявления ХЗВ нередко ассоциируются именно с изменением состояния кожных покровов, что демонстрирует чувствительность кожи к венозной недостаточности вне зависимости от ее этиологии [6].

Профилактика патологических изменений кожи у таких больных, помимо комплексного лечения основной патологии, заключается в ограничении частоты водных процедур с использованием моющих средств (мыло, гели и пенки для душа), минимизации пребывания на солнце, переохлаждения, а также нанесения на кожу дубящих и высушивающих средств (раствор марганцевого калия, череды, чистотела).

В качестве лечебных средств, оказывающих увлажняющее и смягчающее действие на кожу, а также восстанавливающих состояние водно-липидной мантии в настоящее время используется целая группа препаратов, объединенных термином «корнепротекторы». К ней относятся увлажняющие кремы, эмульсии, аэрозоли, лосьоны, гели, средства, содержащие, помимо увлажняющих, эпителизирующие и ранозаживляющие компоненты. Особый интерес вызывают препараты, способствующие регенерации, обладающие противовоспалительным и антибактериальным эффектом. К таким средствам можно отнести крем «Лостерин», содержащий обессмоленный нафталан в концентрации 3%.

Использование этой группы корнепротекторов ведет к улучшению состояния как относительно здоровой, так и патологически измененной кожи, повышению ее эластичности, увлажненности, снижает трансэпидермальную потерю воды и способствует восстановлению барьерной функции кожи. Эти изменения способствуют снижению воспалительных изменений в коже и уменьшению чувства зуда, а также сухости и шелушения кожи [7].

**Цель.** Оценить состояние кожи нижних конечностей у пациентов с хронической венозной недостаточностью на фоне применения нафталанового крема «Лостерин» (3%).

**Материалы и методы.** Работа выполнена на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» города Нижний Новгород». В исследовании принимали участие 15 пациентов (5 мужчин, 10 женщин), средний возраст составил 67,27±1,03 лет. Пациенты, включенные в исследование, имели признаки венозной недостаточности и предъявляли жалобы на чувство «тяжести» и «жжения» в нижних конечностях, их отеки, а также боли в голенях, усиливающиеся к концу дня и при длительном нахождении в статичном положении «сидя» / «стоя»; отмечали сухость, зуд и шелушение кожи. Критериями включения служило также подтверждение наличия патологии магистральных подкожных, перфорантных и/или глубоких вен нижних конечностей при ультразвуковом триплексном ангиосканировании, а критериями исключения – наличие артериальной недостаточности и дерматологических заболеваний нижних конечностей, а также нейрогенных нарушений трофики кожи.

Всем пациентам ежедневно в одно и тоже время суток в течение недели на кожу голени и стопы правой нижней конечности (области топической терапии) наносили многокомпонентный увлажняющий крем «Лостерин», содержащий мочевину (10%), нафталан обеcсмоленный (3%), Д-пантенол (1,5%) и салициловую кислоту (0,5%), левая нижняя конечность была интактна (контроль). Для оценки эффективности терапии перед началом терапии и через неделю применения препарата выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) одних и тех же симметричных участков кожи голеней и стоп. Визуализацию структуры кожи выполняли на оптико-когерентном компьютеризированном визуализаторе-топографе для неинвазивного исследования внутренней структуры поверхностных тканей человека «ВОК», (предприятие-изготовитель – Институт прикладной физики Российской академии наук, г. Нижний Новгород; длина волны излучения 1300 нм; мощность источника излучения – 1,5 мВт; мощность на объекте – 0,75 мВт; пространственное разрешение – 15-20 мкм, глубина сканирования – 1,5 мм; поперечный диапазон сканирования – 1,8 мм), оснащенном съемным гибким зондом с микросканером, внешний диаметр которого составлял 2,7 мм.

Получали оптические томограммы участков кожи, представляющих собой трехмерные оптические образы, отображающие роговой (1 и 2 оптические слои) и клеточный слои эпидермиса (3 слой), зоны взаимного дермо-эпидермального проникновения (4 слой) и верхней части сетчатого слоя дермы (5 слой) [8]. При этом, в отличие от нормальной кожи (рис. 1а), при ХВН визуализировали увеличение высоты 1 и 2 слоев, неравномерное увеличение оптического сигнала в пределах 2 слоя, снижение четкости и контрастности 4 слоя, уменьшение интенсивности и увеличение глубины полезного сигнала в пределах 5 слоя с выявлением в нем темных зон сниженного сигнала, соответствующих расширенным венам, расположенным подэпидермально (рис. 1б).

 

б

а

1

2

3

4

5

Рис. 1. ОКТ-изображение вертикальных проекций кожи голени в норме (а) и при ХВН (б): 1-5 – оптические слои.

Обработку полученных ОКТ-изображений выполняли с помощью специализированных программ HF\_OCTf\_512Cuda+ViewKub, HF\_OCTf\_Viewer.

**Результаты.** В ходе исследований не отмечено непереносимости препарата и каких-либо побочных эффектов. При опросе пациенты отмечали снижение выраженности таких ощущений как сухость кожи, зуд, шелушение, а также усиление ее эластичности и тургора в областях топической терапии по сравнению с интактной контрлатеральной конечностью, несмотря на то, что клинического и ультразвукового подтверждения купирования или значимого уменьшения признаков флебогипертензии за период исследования достигнуто не было.

При анализе ОКТ-изображений первой серии, соответствующих исходному состоянию кожи, у всех пациентов определялось сохранение пятислойной структуры изображения в сочетании с умеренно выраженными признаками отека, выражающимися в снижении четкости границ между слоями и контрастности слоев, а также значительную высоту и яркость 1 и 2 оптических слоев, свидетельствующих о наличии гиперкератоза.

В пределах 5 оптического слоя определялись многочисленные крупные округлые и овальные темные области низкой интенсивности сигнала, соответствующие расширенным венозным сосудам. На ОКТ второй серии, полученных через неделю после ежедневного нанесения крема «Лостерин» определялись признаки снижения отечных изменений, выражающихся в усилении контрастности и интенсивности сигнала в пределах 3,4 и 5 слоев в сочетании со снижением глубины полезного сигнала. Так же отмечалось снижение высоты и яркости 1 и 2 оптических слоев, что свидетельствовало об уменьшении явлений гиперкератоза.

 

б

а

Рис. 2. ОКТ-изображение вертикальных проекций кожи голени в области топической терапии до начала лечения (а) и после недели применения крема «Лостерин» (б).

Наиболее показательной была разница толщины рогового слоя на исходных томограммах и в результате терапии, достоверно уменьшающаяся у всех пациентов вне зависимости от локализации (рис. 3).

Рис. 3. Динамика толщины рогового слоя кожи стопы и голени до начала лечения и после недели применения крема «Лостерин»

**Обсуждение.** Хроническая венозная недостаточность обычно сопровождается и, не редко, манифестирует неспецифическими или диагностическими значимыми кожными симптомами [9]. Флебогипертензия и хроническое неспецифическое воспаление приводят к нарушению трофики кожи c формированием в конечной стадии трофических язв [10]. Ксероз и гиперкератоз кожи с повышенным шелушением считается одной из причин появления зуда, ассоциированного с раздражением механорецепторов кожи, что при расчесывании в условиях повышенной отечности провоцирует формирование эрозий и язвенных дефектов. Появление микротравм отечных тканей повышает риск инфицирования имеющихся раневых дефектов с развитием более тяжелых и ригидных к терапии осложнений. Соответственно необходимо возможно более раннее восстановление и сохранение водно-липидной мантии кожи на любых стадиях ХЗВ с применением увлажняющих средств с антибактериальным и противовоспалительным, эффектом, в том числе – уменьшающих отек самой кожи и способствующих ее регенерации.

# Для оценки эффективности терапии топическими средствами наиболее информативны неинвазивные методы диагностики, позволяющие без травм и искажения биоптата получить информацию о структуре и, частично, о функциях кожи с разрешением, достаточным для дифференцировки рогового и клеточных слоев эпидермиса, дермы, а также питающих кожу сосудов. Физический механизм действия оптической когерентной томографии подобен ультразвуковому исследованию, однако для зондирования тканей пациента применяется инфракрасное излучение с длиной волны 1300 нм.

Данное исследование продемонстрировало корнеопротективный эффект крема «Лостерин» с тенденцией к нормализации процесса физиологического шелушения. Его дополнительный компонент – обессмоленный нафталан, обладающий противовосталительным и антибактериальным эффектами, позволяет получить клинически позитивный результат, а также полностью удовлетворяет требованиям больных, повышая их комплаентность. Все пациенты, вошедшие в исследуемую группу, продемонстрировали желание продолжить терапию кремом «Лостерин» в качестве ежедневного домашнего ухода за кожей нижних конечностей.

**Выводы**. Крем «Лостерин» повышает эффективность комплексной терапии ХЗВ, снижая риск возникновения микротравм кожи. Применение многокомпонентного топического противовоспалительного и увлажняющего средства у пациентов с нарушениями венозной гемодинамики позволяет восстановить водно-липидную мантию кожи и процессы физиологического шелушения с совпадением субъективных ощущений пациентов и данных оптической когерентной томографии.

**Список литературы**

1. Rabe E., Guex J.J., Puskas A. et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. Int Angio. 2012;31(2):105-115.

2. Савельев В. С. Флебология: Руководство д. врачей. М.: Медицина; 2001. С. 664. [ Saveliev V.S. Phlebology: Manual of doctors. M .: Medicine; 2001. p. 664 (In Russ.)].

3. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И.Дерматология Фитцпатрика в клинической практике: В 3 т. М.: Изательство Панфилова; 2013. Т1. (Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I. Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine. M.: Panfilov Publishing House; 2013. T1 (In Russ.)].

4. Habif T. Clinical Drematology. 5–th Edition. (St. Louis):Mocby Company, 2009.

5. [F.Lurie](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213333X20300639#!) et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards.  [Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders](https://www.sciencedirect.com/science/journal/2213333X). 2020,8(3):342-352.

6. [A. Caggiati](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Caggiati+A&cauthor_id=27117248). Ultrasonography of Skin Changes in Legs with Chronic Venous Disease.  Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;52(4):534-542.

# 7. Сакания Л.Р., Дорджиева О.В., Невозинская З.А. и др. Крем Лостерин в терапии заболеваний, сопровождающихся нарушением кератинизации. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2015;3(45):12-13. [Sakania L.R., Dordzhieva O.V., Nevozinskaya Z.A. et al. Cream Losterin in the treatment of diseases accompanied by impaired keratinization. Effective pharmacotherapy. Dermatovenereology and dermatocosmetology. 2015; 3 (45): 12-13(In Russ.)].

8. Петрова Г. А., Петрова К. С., Немирова С. В. И др. 3D-оптическая когерентная томография: прижизненная оценка морфологических особенностей здоровой кожи и патоморфологическая диагностика дерматозов. Нижний Новгород:ИП Якушов Ю. И., 2018 [Petrova G.A., Petrova K.S., Nemirova S.V. et al. 3D-optical coherence tomography: intravital assessment of morphological features of healthy skin and pathomorphological diagnosis of dermatoses. Nizhny Novgorod: IP Yakushov Yu. I., 2018 (In Russ.)].

9. S.M. Dean. Cutaneous Manifestations of Chronic Vascular Disease. Prog Cardiovasc Dis. 2018;60(6):567-579.

10. J. D. Raffetto. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. Surg Clin North Am. 2018;98(2):337-347.