

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 9 / 2021



DERMATOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДЕРМАТОЛОГИЯ (1)



Ревматология

Кожные
и венерические
болезни

Косметология



ОБЩИЕ УСИЛИЯ

ОБЩИЙ УСПЕХ

ДУПИКСЕНТ® — ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ*^{1,2}

- » Подавляет действие одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 – медиаторов воспаления, лежащего в основе атопического дерматита²
- » Способствует уменьшению зуда, стойкому очищению кожи и длительному контролю над заболеванием**³⁻⁴
- » Благоприятный профиль безопасности: частота нежелательных явлений сопоставима с плацебо⁴⁻⁵

*Первый и единственный препарат, зарегистрированный к медицинскому применению на территории РФ. Под неконтролируемым атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения подразумевается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению¹.

**39% пациентов в группе дупилумаба достигли чистой или почти чистой кожи уже через 16 недель терапии, по сравнению с 12% пациентов в контрольной группе (P<0,0001). Через 52 недели терапии 51% и 13% пациентов в группе дупилумаба и в контрольной группе соответственно (P<0,0001) отметили снижение пиковой интенсивности кожного зуда на 4 балла и более при оценке по 11-балльной нумерологической шкале⁴.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019, 2. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov, 2016;15(1):35-50, 3. Simpson EL et al. N Engl J Med, 2016; 375(24): 2335–2348, 4. Blauvelt A et al. Lancet, 2017; 389: 2287–2303, 5. Han Y, Chen Y et al. J Allergy Clin Immunol, 2017 Sep;140(3):888-891.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, детский возраст до 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 6-17 лет: для пациентов с массой тела от 15 до 30 кг начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели, для пациентов с массой тела от 30 до 60 кг начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели или начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®, лечение начинают с дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов — 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции и отек в месте инъекции.

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синецкая

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта
«Дерматология»
Татьяна Евгеньевна Чикмарева
medalfavit@bk.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимается статья, подготовленная
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.
ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 12.04.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Гепатокоробидность при псориазе
М.А. Королева
- 12 Оценка качества жизни пациентов с акне тяжелой степени
Н.В. Грязева, А.В. Тамразова
- 16 Эффективность курсовой генно-инженерной терапии вульгарного псориаза (цертонизумаб пэггол в практике дерматолога)
Н.С. Руднева, Т.Г. Садунашвили, Я.Ю. Чумакова, Э.В. Натарева
- 21 Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и средне-тяжелыми формами псориаза
А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Я.В. Козырь
- 24 Роль матричных металлопротеиназ в воспалении при акне: патогенез, диагностика, лечение, прогноз
А.Р. Назаренко, Н.Н. Потекаев, А.Н. Львов, Н.Л. Клячко, А.Г. Мажуга
- 29 Особенности ведения пациентов с себорейным дерматитом
Е.М. Маркелова
- 33 Современные представления о методах коррекции стрий
М.А. Петрий, А.П. Талыбова, А.Г. Стенько
- 39 Эффективность и безопасность дупилумаба в комплексном лечении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом
Л.С. Круглова, Е.А. Шаохина, Н.С. Руднева
- 44 Фокус на микробиоту кишечника при возраст-ассоциированных изменениях организма
Е.В. Агафонова
- 52 Случай рака полового члена у пациента со склероатрофическим лихеном
А.В. Игнатовский, Ю.Р. Лазарева
- 55 Применение PRP в дерматологии: обзор современных подходов
В.В. Бондаренко
- 59 Эффективность микронидлинга в коррекции инволютивных изменений кожи
М.А. Авагумян, С.Н. Гресь
- 63 Современные представления о красном плоском лишае вульвы
С.И. Суркичин, И.А. Аполихина, Р.Ю. Майоров, М. Авин
- 67 Распределение и деградация препарата на основе гиалуроновой кислоты при субдермальном введении
С.И. Суркичин, С.Н. Гресь
- 72 Терапия и профилактика поствоспалительной пигментации акне у взрослых
Л.С. Круглова, Н.В. Грязева, В.В. Бондаренко
- 79 Цертонизумаб пэггол в лечении псориаза и псориатического артрита. Профиль пациента, обследование, мониторинг эффективности и переносимости
А.А. Хотко, М.Ю. Помазанова, Я.В. Козырь
- 84 Опыт терапии баланопостита комбинированным топическим стероидом
Ю.В. Нефедьева, О.Р. Зиганшин, Н.А. Козавчинская, В.В. Брик
- 89 Влияние интерференции световых и лазерных технологий на микроциркуляцию при инволютивных изменениях кожи
Д.В. Демидон, Е.Л. Баранова, Ж.Ю. Юсова, М.А. Авагумян, Д.Б. Кульчицкая, И.А. Ахмедбаева
- 94 Формирование гранул после введения дермального наполнителя на основе поликапролактона (клинический случай)
Е.В. Иконникова, Л.С. Круглова
- 97 Эффективность микронидлинга аутологичной плазмы с клетками у пациентов с атрофическими рубцами
А.П. Талыбова, Н.В. Грязева
- 100 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12. Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22. Ревматология (медицинские науки);

- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Круглова Л.С., Перевезина Н.О., Коваленко Ю.А. Противовоздушная терапия как основная составляющая повышения качества жизни пациентов с дерматозами. *Медицинский алфавит*. 2020; (6): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-6-10>.

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinititska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov,
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences., Prof.

'Dermatology'

Project Manager

Tatyana Chikmaryova
medalfavit@bk.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru.

DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 12 April 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Hepatocorbidity in psoriasis**
M.A. Koroleva
- 12 **Assessment of quality of life in patients with severe acne**
N.V. Gryazeva, A.V. Tamrazova
- 16 **Effectiveness of biologic treatment of psoriasis vulgaris (certolizumab pegol in practice of dermatologist)**
N.S. Rudneva, T.G. Sadunashvili, Ya. Yu. Chumakova, E.V. Natarova
- 21 **Diseases of cardiovascular system in patients with severe and moderate-severe forms of psoriasis**
A.A. Hotko, M. Yu. Pomazanova, Y.V. Kozyr
- 24 **Role of matrix metalloproteinases in acne inflammation: pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis**
A.R. Nazarenko, N.N. Potekaev, A.N. Lvov, N.L. Klyachko, A.G. Majouga
- 29 **Features of management of patients with seborrheic dermatitis**
E.M. Markelova
- 33 **Treatment of striae distensae: recent conceptions**
M.A. Petriy, A.P. Talybova, A.G. Stenko
- 39 **Efficacy and safety of dupilumab in complex treatment of patients with severe atopic dermatitis**
L.S. Kruglova, E.A. Shatohina, N.S. Rudneva
- 44 **Focus on gut microbiota in age-associated body changes**
E.V. Agafonova
- 52 **Case of penile cancer in patient with scleroatrophic lichen**
A.V. Ignatovskiy, Yu.R. Lasareva
- 55 **PRP application in dermatology: review of current approaches**
V.V. Bondarenko
- 59 **Effectiveness of microneedling in correction of involutive skin changes**
M.A. Avagumyan, S.N. Gres
- 63 **Modern ideas about lichen planus of vulva**
S.I. Surkichin, I.A. Apolikhina, R. Yu. Mayorov, M. Avin
- 67 **Distribution and degradation of hyaluronic acid during subdermal administration**
S.I. Surkichin, S.N. Gres
- 72 **Issues of therapy and prevention of post-inflammatory acne pigmentation**
L.S. Kruglova, N.V. Gryazeva, V.V. Bondarenko
- 79 **Certolizumab pegol in treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: patient profiles, inspection, monitoring of safety**
A.A. Khotko, M. Yu. Pomazanova, Ya. V. Kozyr
- 84 **Chlamydial etiology balanoposthitis therapy experience with combined topic steroid**
Yu. V. Nefedyeva, O.R. Ziganshin, N.A. Kosavchinskaya, V.V. Brik
- 89 **Influence of interference of light and laser technologies on microcirculation in involutive changes of skin**
D.V. Demidion, E.L. Baranova, Zh. Yu. Yusova, M.A. Avagumyan, D.B. Kulchitskaya, I.A. Akhmedbaeva
- 94 **Granuloma formation after injection of polycaprolactone dermal filler (case report)**
E.V. Ikonnikova, L.S. Kruglova
- 97 **Efficacy of autologous plasma microneedling with cells in patients with post-acne atrophic scars**
A.P. Talybova, N.V. Gryazeva
- 100 **Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (Medical Sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Kruglova L.S., Pereverzin N.O., Kovalenko Yu.A. Antipruritic therapy as main component of improving quality of life of patients with dermatoses. *Medical alphabet*. 2020; (6): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-6-10>.

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Дерматология»

Главный редактор серии «Дерматология»

Круглова Лариса Сергеевна (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России

Мурашкин Николай Николаевич (Москва), д.м.н., проф., зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Львов Андрей Николаевич (Москва), д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии, зав. отделом аспирантуры и ординатуры ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России

Руднева Наталья Сергеевна (г. Тула), к.м.н., гл. врач ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, гл. внештатный специалист-дерматовенеролог, косметолог Минздрава Тульской области, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней курса дерматовенерологии медицинского института ФГБОУ «Тульский государственный университет»

Смирнова Ирина Олеговна (Санкт-Петербург), д.м.н., доцент, проф. кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Степко Анна Германовна (Москва), д.м.н., член-корр. РАЕН, проф. кафедры эстетической медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», зав. отделением косметологии Института пластической хирургии и косметологии

Тамразова Ольга Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Фриго Наталья Владиславовна (Москва), д.м.н., проф., зам. директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»

Юсова Жанна Юрьевна (Москва), д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России

Уважаемые коллеги и читатели журнала «Медицинский алфавит»!



Вашему вниманию предлагается очередной номер журнала, посвященный вопросам дерматовенерологии и косметологии. Коллектив авторов и редакторов журнала постарался наполнить номер интересными статьями, которые позволяют по-новому взглянуть на целый ряд не только дерматологических и косметологических, но и смежных проблем. Традиционно журнал сохраняет клинико-научную направленность и отражает последние

достижения современной медицины. Он будет интересен не только дерматовенерологам и косметологам, но и врачам других специальностей, научным сотрудникам и организаторам здравоохранения.

В данном журнале опубликованы обзорные статьи, в которых рассматриваются актуальные проблемы дерматовенерологии и косметологии. Авторами систематизированы данные об особенностях клинической и морфологической картины дерматозов, рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению различных состояний и заболеваний. Кроме того, представлены клинические случаи с редкими или сложно контролируемыми заболеваниями, а также результаты клинических исследований на актуальные проблемы.

Следует сказать, что продолжающаяся пандемия COVID-19 еще больше подчеркнула необходимость согласованного подхода в здравоохранении во всем мире и высветила проблемы, с которыми сталкиваются разные страны. После года ограничений, невозможности проведения научно-образовательных очных мероприятий как никогда важна ценность научной специализированной публикации, чтобы специалисты разных стран и специальностей могли продолжать делиться опытом и знаниями по ведению пациентов и проведению клинических исследований.

В заключение мы, коллектив авторов, надеемся, что выпуск этого журнала поможет врачам в их ежедневной клинической практике, заинтересует читателя и будет способствовать включению российских ученых в важное для современной академической отрасли движение открытой науки, которая включает в себя разнообразные инициативы, объединенные целью повысить качество проводимых сегодня научных исследований.

Главный редактор серии «Дерматология»
Круглова Лариса Сергеевна

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, professor, National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, professor, RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Dermatology' series

Editor-in-Chief of 'Dermatology' series

Kruglova L.S., DM Sci, prof., head of Dermatovenereology and Cosmetology Dept of Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Murashkin N.N., DM Sci, prof., head of Dept of Dermatology with a group of laser surgery of National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

Lvov A.N., DM Sci, prof., prof. at Dermatovenereology and Cosmetology Dept, head of Department of Postgraduate Studies and Residency of Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Rudneva N.S., PhD Med, chief doctor at Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, chief freelance specialist-dermatovenerologist, cosmetologist of the Ministry of Health of the Tula Region, associate prof. at Dept of Propedeutics of Internal Diseases with Dermatovenereology Course of Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

Smirnova I.O., DM Sci, associate prof., prof. at Dept of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Stenko A.G., DM Sci, RANS corresponding member, prof. at Dept of Aesthetic Medicine of Peoples' Friendship University of Russia, head of Dept of Cosmetology of the Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

Tamrazova O.B., DM Sci, prof. at Dermatovenereology Dept of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Frigo N.V., DM Sci, prof., deputy scientific director of Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Yusova Z. Yu., DM Sci, prof. at Dermatovenereology and Cosmetology Dept of Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Гепатокоморбидность при псориазе

М. А. Королева

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

РЕЗЮМЕ

К широко известным проявлениям при псориазе относят псориатический артрит и псориаз ногтей, однако в настоящее время стали активно изучаться и другие коморбидные псориазу состояния, такие как заболевания печени, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, психические расстройства, воспалительные заболевания кишечника и суставов. Помимо схожих иммунологических механизмов, обнаружены гены, общие для псориаза и встречающихся при нем коморбидных заболеваний. В статье приводятся данные о нарушениях функции гепатобилиарной системы у больных псориазом. Раскрываются результаты исследований зарубежных и отечественных авторов, показавшие значимые связи тяжести поражения печени при псориазе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, коморбидная патология, гепатокоморбидность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Hepatocorbidity in psoriasis

M. A. Koroleva

Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The well-known manifestations in psoriasis include psoriatic arthritis and psoriasis of the nails, however, at present, other conditions comorbid to psoriasis have begun to be actively studied: such as liver diseases, diabetes mellitus, diseases of the cardiovascular system, obesity, mental disorders, inflammatory bowel diseases, and joints. In addition to similar immunological mechanisms, genes have been found that are common to psoriasis and the comorbid diseases associated with it. The article provides data on dysfunctions of the hepatobiliary system in patients with psoriasis. The article reveals the results of studies conducted by foreign and domestic authors, which have shown significant relationships in the severity of liver damage in psoriasis.

KEY WORDS: psoriasis, comorbid pathology, hepatocorbidity.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflicts of interest.

Многие поколения врачей заявляли о необходимости всестороннего подхода в выявлении болезни и лечения больного, так как в медицинской практике врачам зачастую приходится лечить пациентов с сочетанием нескольких заболеваний и синдромов. Такие ситуации обусловлены как высокой распространенностью болезней, так и их тесным патогенетическим родством. В 1970 году A. R. Feinstein предложил понятие «коморбидность». Уточнение термину дали Н. С. Крамер и M. van den Akker, определив коморбидность как сочетание у одного больного двух (или) более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. Наибольшую же известность получило следующее определение: коморбидность (от лат. *co* – вместе и *morbus* – болезнь) – наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него.

Вульгарный псориаз – хронический рецидивирующий генетически детерминированный дерматоз мультифакториальной природы, который характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, воспалительной реакцией в дерме, иммунными нарушениями и поражением кожи, ногтей, суставов и других органов [1].

По разным оценкам, в мире псориазом страдают около 125 миллионов человек. При этом распространенность данного заболевания характеризуется обширной географической вариативностью – от 0,91 % в США до 8,50 % в Норвегии (в разных странах его частота колеблется от 0,1 до 3,0 %), его доля составляет 12–15 % в структуре общей дерматологической заболеваемости.

К широко известным проявлениям при псориазе относят псориатический артрит и псориаз ногтей, однако в настоящее время стали активно изучаться и другие коморбидные псориазу состояния, такие как заболевания печени, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, психические расстройства, воспалительные заболевания кишечника и суставов [2, 3]. Помимо схожих иммунологических механизмов, обнаружены гены, общие для псориаза и встречающихся при нем коморбидных заболеваний.

На сегодняшний день известно, что патогенез данных состояний определяет хроническое Th1-обусловленное воспаление, которое является важным звеном в патофизиологии ожирения, метаболического синдрома, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний: уровни циркулирующих цитокинов, секретируемых Th1, а также молекул адгезии, таких как ICAM-1 и E-селектин, и ангиогенных факторов (VEGF), повышены при псориазе, ожирении и ишемической болезни сердца [4]. Воспалительные медиаторы обладают плейотропным воздействием на такие процессы,

как ангиогенез, передача сигнала инсулина, адипогенез, липидный обмен. Таким образом, метаболические аспекты хронического воспаления, обусловленного Th1, ангиогенеза и пролиферации эпидермиоцитов при ВП формируют патогенез сахарного диабета, атеросклероза и метаболического синдрома. И наоборот, воспалительные молекулы и гормоны, вырабатываемые при избыточной массе тела, диабете и других патологиях, могут влиять на патогенез псориаза [5]. Сообщается, что TNF может участвовать в формировании резистентности к инсулину, нарушая сигналы инсулина через ингибирование активности тирозинкиназы инсулинового рецептора или путем активации PPAR δ (peroxisome proliferator-activated receptor δ), который способствует эпидермальной пролиферации и модулирует липогенез и метаболизм глюкозы [5]. Кроме того, TNF подавляет секрецию адипонектина, являющегося важной противовоспалительной молекулой, которая также принимает участие в регуляции чувствительности к инсулину [5, 6]. Хроническое воспаление при псориазе приводит к увеличению концентрации инсулиноподобного фактора роста II (IGF-II) в коже и крови больных [7]. IGF-II способствует пролиферации кератиноцитов и участвует в развитии атеросклероза, контроле массы тела и метаболизме липидов [8].

Известно, что среди больных псориазом умеренного и тяжелого течения наблюдается значительная распространенность метаболического синдрома, который является сочетанием таких патологий, как висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия [9, 10]. Риск формирования метаболического синдрома увеличивается с утяжелением заболевания. Кроме этого, повышенный риск развития отдельных компонентов метаболического синдрома показывает зависимость ответа на лечение от тяжести псориаза [11].

Ожирение и метаболический синдром, которые достаточно часто мы наблюдаем у больных псориазом, являются факторами риска развития неалкогольной жировой болезни печени [12, 13]. Данное состояние объединяет широкий спектр заболеваний: от простого жирового гепатоза, который часто связан с благоприятным прогнозом, до неалкогольного стеатогепатита с исходом в фиброз, цирроз и терминальную стадию печеночной недостаточности [14]. В литературе есть данные, которые свидетельствуют о том, что сама по себе неалкогольная жировая болезнь печени может быть связана с псориазом [15]. Кроме того, достаточная распространенность этого хронического заболевания печени у больных вульгарным псориазом может быть ассоциирована с увеличенным риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [16].

Уровень заболеваемости хроническими заболеваниями печени возрастает на протяжении последних лет, и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала глобальной эпидемией, затрагивающей одного из четырех взрослых. На этом фоне последнее время неуклонно растет интерес к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ее более высокой распространенности среди пациентов с псориазом. По оценкам, распространенность этой патологии в мире составляет от 25 до 30%. Исследования,

проведенные в Восточной Азии, показывают, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови тесно связан с НАЖБП. Данные исследования на популяции США также подтвердили повышенный риск НАЖБП, связанный с высоким сывороточным уровнем мочевой кислоты. Этот повышенный риск, вероятно, не зависит от общепринятых факторов риска НАЖБП [27]. Распространенность НАЖБП может варьировать в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности [12]. На самом деле, как распространенность НАЖБП, так и стадия заболевания печени, по-видимому, увеличиваются с возрастом. Хотя это и спорно, мужской пол считается фактором риска развития НАЖБП. Кроме того, распространенность НАЖБП у мужчин в два раза выше, чем у женщин [28].

Авторы из Шанхая и Китая (исследование на 439 пациентах) обнаружили, что пациенты с дебютом псориаза до 40 лет имеют значительно более высокую распространенность НАЖБП, чем пациенты с поздним дебютом псориаза (74,2 и 40,4% соответственно) [29].

Появляется все больше информации о том, что НАЖБП – заболевание полиорганной структуры, имеющее прочную связь с псориазом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом 2-го типа, хронической болезнью почек (ХБП), внепеченочными злокачественными новообразованиями (например, колоректальный рак), синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), различными эндокринопатиями (например, нарушение функции щитовидной железы, синдром поликистозных яичников [СПКЯ], остеопороз, гипотиреоз, и перегрузка железом) [24, 25].

В опубликованных на сегодняшний день исследованиях тяжесть и наличие псориаза коррелировали с тяжестью НАЖБП.

Впервые об этом заговорили в 2001 году, когда описали три одновременных случая кожной формы псориаза и НАЖБП (диагностированных биопсией), затем в 2004 году Мацумото представил случай молодого страдающего ожирением пациента с псориазом с диагнозом «НАЖБП», состояние кожи которого улучшилось после соблюдения гипокалорийной диеты. В дальнейшем два важных исследования, касающихся связи между НАЖБП и псориазом, были проведены Gisondi *et al.* и Miele *et al.* Они показали, что встречаемость НАЖБП выше среди пациентов с псориазом (47 против 28%) и коррелирует с тяжестью псориаза. В исследовании Miele *et al.* встречаемость НАЖБП составила 59,2% в группе из 142 пациентов, однако не было обнаружено корреляции с тяжестью течения псориаза [17–20]. Более ранние исследования, проведенные в Италии и Индии, показали, что НАЖБП была более распространена среди пациентов с псориазом по сравнению с контролем без псориаза (47 против 28% и 17,4 против 7,9% соответственно) [26]. В исследовании Roberts *et al.*, включившем 103 пациента с псориазом и псориатическим артритом, распространенность НАЖБП оценивалась как 47% [30].

В метаанализе семи различных исследований, проведенных в 2015 году, пациенты с псориазом ($n = 267761$) имели более высокий риск НАЖБП по сравнению с конт-

рольной группой без псориаза – отношение шансов (OR) равно 2,15. Риск НАЖБП был значительно выше у пациентов с псориатическим артритом ($n = 505$; $OR = 2,25$) и у пациентов с умеренным и тяжелым псориазом по сравнению с пациентами с легким псориазом ($OR = 2,07$) [40].

Этиологические факторы, влияющие на рост распространенности НАЖБП у лиц с псориазом, до сих пор изучены не полностью. Однако известно что целевыми точками инсулина являются печень, жировая ткань и скелетная мышца. В печени инсулин регулирует метаболизм глюкозы, в то время как в жировой ткани инсулин снижает чувствительную к гормонам липазную активность, что приводит к предотвращению выхода свободных жирных кислот из адипоцитов. В жировой ткани инсулин этерифицирует свободные жирные кислоты и способствует накоплению триглицеридов. При имеющейся инсулинорезистентности свободные жирные кислоты накапливаются на уровне гепатоцитов, и их накопление приводит к липотоксичности.

Многие исследования показали, что повышение инсулинорезистентности является обычным явлением среди пациентов с псориазом и доказывает, что инсулинорезистентность может способствовать возникновению НАЖБП через различные механизмы. Современные исследования показали, что фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), вырабатываемый печенью в ответ на накопление жирных кислот, определяет повышенную резистентность, поэтому инсулинорезистентность определяет ухудшение кожных поражений при псориазе. Наиболее распространенными гистологическими изменениями при псориазе являются пролиферация и активированный кластер дифференцировки (CD) 4, CD8, Т-лимфоцитов в дерме и эпидермисе. Естественные киллеры (NK) инициируют воспалительный процесс через провоспалительные цитокины [21]. Провоспалительные цитокины, такие как TNF- α и интерлейкин-6 (IL-6), и определяют в дальнейшем метаболические нарушения при псориазе.

Недавние исследования показали, что НАЖБП представляет собою важный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Характеризуется это тем, что пациенты с псориазом имеют низкий уровень ЛПВП-холестерина и высокие уровни триглицеридов, холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Этот дислипидемический профиль может приводить к возникновению псориаза и риску ССО [23].

Также было исследовано возможное взаимодействие между висцеральным жиром, жировой печенью и кожной формой псориаза [32].

Белая жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, лептин, висфатин, резистин. В то же время происходит снижение продукции адипонектина (противовоспалительного цитокина) со стороны жировой ткани. Ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, НАЖБП коррелируют со снижением уровня адипонектина. Пациенты с псориазом также имеют пониженный уровень адипонектина. Еще более низкие уровни адипонектина наблюдались у пациентов

как с псориазом, так и с НАЖБП по сравнению с пациентами, страдающими псориазом без поражения печени [33]. Этот аспект может быть связан с адипонектиноподавленным подавлением Т-хелперных (Th) цитокинов первого типа, которые предотвращают развитие псориаза у лиц, склонных к развитию заболевания, до тех пор, пока дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, наблюдаемый у пациентов с НАЖБП, не антагонизирует эти эффекты [33]. Вероятно, что медиаторы, высвобождаемые жировой воспаленной печенью, оказывают негативное влияние на тяжесть псориаза, способствуя пролиферации кератиноцитов [33].

Ассоциация псориаза и НАЖБП повышает риск обострения как кожного псориаза, так и заболеваний печени, поэтому таким пациентам требуется тщательное динамическое наблюдение для того, чтобы диагностировать НАЖБП на ранней стадии. Но также мы должны учитывать и то, что пациенты с псориазом получают длительную терапию лекарственными препаратами, которые потенциально могут нанести вред печени, еще больше увеличивая риск развития заболеваний печени.

Существуют множество вариантов лечения псориаза. В целом они классифицируются как топическая, системная и фототерапия.

Зная о связи между псориазом и метаболическими нарушениями и НАЖБП, врачам необходимо правильно выбрать системную терапию.

Вот уже более 40 лет метотрексат (MTX) является одним из самых эффективных и широко используемых лекарственных препаратов в терапии умеренного и тяжелого псориаза. Он обладает антипролиферативными эффектами, но также работает путем подавления воспаления [34, 35], а также ингибирования Th1- Th17-путей [36].

Метотрексат индуцирует синтез профибротических факторов в гепатоцитах и астроцитах, истощая запасы фолата в клетках [37, 38]. MTX-индуцированное повреждение печени гистологически сходно с изменениями, происходящими при НАЖБП [39]. Первое описание случая MTX-индуцированного фиброза печени у пациента, лечившегося от псориаза, было сделано в 1964 году [40]. Вместе с растущей частотой использования MTX существует риск более высокого уровня токсичности для печени. Первые рекомендации Американской ассоциации дерматологов (AAD) по мониторингу пациентов с псориазом, получавших MTX, советовали проводить предварительную биопсию печени с последующей серией биопсий во время лечения [41].

В настоящее время рутинные биопсии печени во время MTX-лечения не рекомендуются. Последние рекомендации AAD 2009 года признают повышенный риск фиброза печени у пациентов с псориазом и сопутствующим ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, чрезмерным потреблением алкоголя или ранее существовавшей патологией печени [42]. Новейшие рекомендации EADV 2015 года оценивают риск развития фиброза/цирроза печени после применения MTX как умеренно малый, если используются соответствующие процедуры скрининга и мониторинга [43].

Интересно отметить, что, согласно литературе, пациентов с МТХ-индуцированным поражением печени при псориазе гораздо больше, чем при ревматоидном артрите [44]. Таким образом, имеет место различное восприятие риска гепатотоксичности и его мониторинга между ревматологами и дерматологами [45]. Авторы данной статьи обсуждали связь между МТХ-гепатотоксичностью и НАЖБП и выдвигают гипотезу о том, что более высокая частота развития фиброза печени у больных псориазом, чем у больных ревматоидным артритом, обусловлена тем, что метаболический синдром и НАЖБП в целом встречаются реже у больных ревматоидным артритом [41].

Циклоспорин А, используемый для лечения умеренного и тяжелого псориаза, обладает не только нефротоксичным действием, но и гепатотоксичностью. Это может осуществляться посредством провоцирования атерогенной дислипидемии, которая способствует развитию НАЖБП. Однако это не является распространенным явлением и обычно поражает реципиентов трансплантата печени [32].

Побочные реакции со стороны печени были описаны во время лечения ацитретином, который является одним из «золотых стандартов» традиционного системного лечения псориаза. Примерно у 25 % пациентов может развиваться повышение уровня печеночных ферментов, что обычно носит преходящий характер, а тяжелая печеночная токсичность встречается редко [46]. Роль ацитретина в процессе фиброза печени однозначна. Ретиноевая кислота может индуцировать процесс фиброза, а также ускорять его развитие. Однако большинство источников идентифицируют ацитретин как защитное средство печени: было доказано, что комбинированная терапия МТХ и ацитретином приводит к снижению МТХ-индуцированного фиброза печени без повышенного риска гепатотоксичности [47].

Генно-инженерная биологическая терапия, вероятнее всего, более безопасна для печени. На практике существуют несколько групп биологических методов лечения псориаза. К первой группе относятся ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО) – этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб. Ко второй группе относятся антитела, направленные против интерлейкинов IL-12 и IL-23 (IL-12 / IL-23). К третьей относятся блокаторы интерлейкина-17 [48].

В целом генно-инженерные биологические препараты, по-видимому, не оказывают негативного влияния на ферменты печени и другие биохимические параметры по сравнению с базисной системной терапией.

ФНО- α играет важную роль в индукции воспалительного процесса при НАЖБП. Роль TNF α в ограничении воспалительного процесса на животных моделях делает вероятным введение ингибиторов TNF- α в терапию заболеваний печени у людей. Однако в настоящее время результаты таких исследований не являются окончательными: было показано, что пациенты с алкогольным поражением печени, получавшие этанерцепт, имели более высокий риск смерти по сравнению с группой плацебо [49]. Однако улучшение профиля печеночных ферментов наблюдается после лечения инфликсимабом и адалимумабом у пациентов

с НАЖБП и псориазом [50]. Влияние TNF α на резистентность к инсулину, которая является одним из основных факторов, ответственных за жировую дистрофию печени, до сих пор не определено. Установлено, что лечение этанерцептом благотворно влияет на гомеостаз глюкозы у пациентов с ожирением [51]. В метаанализе пациентов с ревматоидным артритом было отмечено благоприятное влияние TNF α на инсулинорезистентность [52]. Этот положительный эффект, однако, не был показан у пациентов с псориазом [53]. Считается, что в целом лечение ФНО не оказывает негативного влияния на липидный профиль, а клинически значимая дислипидемия встречается редко. Однако значительное увеличение массы тела наблюдается в основном у больных псориазом, проходящих лечение ФНО [54]. Этого не наблюдалось у пациентов, получавших блокаторы интерлейкинов.

В литературе есть данные, которые признают развитие НАЖБП как негативный побочный эффект терапии ФНО. Развитие и прогрессирование НАЖБП было обнаружено у восьми пациентов во время терапии ФНО, при этом у большинства пациентов не наблюдалось увеличения массы тела и нормализации АЛТ после прекращения терапии [55]. Существует мало информации о влиянии IL-12, -23 и IL-17 на печень. В исследованиях и клинической практике повышения уровня печеночных ферментов не наблюдалось. Таким образом, терапия псориаза с использованием IL-12, -23 и IL-17 для пациентов, которые ранее лечились гепатотоксическими препаратами или у которых имеются заболевания печени, такие как НАЖБП, представляется более безопасной.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что высокая распространенность функциональных расстройств печени требует углубленного, комплексного обследования нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы у больных псориазом. Это позволит осуществлять персонализированные подходы к терапии дерматоза, что в конечном итоге будет способствовать повышению качества жизни этих больных и безопасности их лечения.

Список литературы / References

- Олисова О. Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. Consilium Medicum. Дерматология. 2010; 4: 3–8.
- Олисова О. Ю. Psoriasis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, treatment. Consilium Medicum. Dermatology. 2010; 4: 3–8.
- Кочергин Н. Г., Смирнова Л. Н., Потехаев Н. Н., Билалова У. Г. Псориаз: коморбидности и комедикации. Врач 2009; 5: 15–20.
- Kochergin N. G., Smirnova L. N., Potekhaev N. N., Bilalova U. G. Psoriasis: comorbidity and comedication. Doctor 2009; 5: 15–20.
- Li K., Armstrong A. W. A review of health outcomes in patients with psoriasis. Dermatol. Clin. 2012; 30 (1): 61–72.
- Griffiths C. E., Barker J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007; 370 (9583): 263–71.
- Azfar R. S., Gelfand J. M. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. Curr. Opin. Rheumatol. 2008; 20 (4): 416–22.
- Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C. X., Smith U. Inflamed adipose tissue a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007; 27 (11): 2276–83.
- Yoo H., Kim S. J., Kim Y., Lee H., Kim T. Y. Insulin-like growth factor-II regulates the 12-lipoxygenase gene expression and promotes cell proliferation in human keratinocytes via the extracellular regulatory kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007; 39 (6): 1248–59.
- Zaina S., Nilsson J. Insulin-like growth factor II and its receptors in atherosclerosis and in conditions predisposing to atherosclerosis. Curr. Opin. Lipidol. 2003; 14 (5): 483–9.
- Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. The metabolic syndrome. Lancet. 2005; 365 (9468): 1415–28.

10. Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2007; 298 (7): 321–8.
11. Langan S.M., Seminara N.M., Shin D.B., Troxel A.B., Kimmel S.E., Mehta N.N., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (3): 556–62.
12. Rozumbaeva L.P., Kozlova I.V., Bakulev A.L., Bykova A.P. Clinical and instrumental features of the hepatobiliary system in psoriasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology. Russian Journal [Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya]*. 2014; (2): 64. (in Russian).
13. Smirnov A.V., Barilo A.A., Smolnikova V.A. Diseases of the hepatobiliary system as predictors of the progression of psoriasis. *Herald of the Russian Academy of Medical Sciences. Russian Journal [Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk]*. 2016; 71 (2): 102–8. (in Russian).
14. Miele L., Vallone S., Cefalo C., La Torre G., Di Stasi C., Vecchio F.M., Pompili M. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51 (4): 778–8.
15. Lonardo A., Loria P., Carulli N. Concurrent non-alcoholic steatohepatitis and psoriasis. Report of three cases from the POLI. ST. E.N.A. study. *Dig. Liver Dis.* 2001; 33 (1): 86–7.
16. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatology*. 1986; 172 (6): 298–30.
17. Miele L., Vallone S., Cefalo C., La Torre G., Di Stasi C., Vecchio FM, D'Agostino M, Gabrieli ML, Vero V, Biolato M, Pompili M, Gasbarini G, Rapaccini G, Amerio P, De Simone C, Grieco A. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol. J. Hepatol.* 2009, 51 (4): 778–786.
18. Gisondi P., Tessari G., Conti A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2007; Vol. 157 (1). P. 68–73.
19. Batani A., Brănișteanu DE, Ilie MA, Boda D, Ianoși S, Ianoși G, Caruntu C. Assessment of dermal papillary and micro-vascular parameters in psoriasis vulgaris using in vivo reflectance confocal microscopy in vivo. *Exp Ther Med*. 2018, 15 (2): 1241–1246.
20. Леру П.М. Лекарственная аллергия в практике первичной медико-санитарной помощи в Румынии: анкетный опрос. *Аллергия, астма Клиническая Иммунология*, 2014, 10 (1): 16.
21. Leroux P.M. Drug allergy in primary health care practice in Romania: a questionnaire survey. *Allergy, Asthma Clinical Immunology*. 2014, 10 (1): 16.
22. Ianoși SL, Forsea AM, Lupu M, Ilie MA, Zuras S, Boda D, Ianoși G, Neagoe D, Tutunaru C, Popa CM, Caruntu C. Role of modern imaging techniques for the in vivo diagnosis of lichen planus. *Exp Ther Med*. 2018, 17 (2): 1052–1060.
23. Czemichow S, Kengne AP, Huxley RR, Batty GD, de Galan B, Grobbee D, Pillai A, Zoungas S, Marre M, Woodward M, Neal B, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type-2 diabetes: a prospective cohort study from ADVANCE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011, 18 (2): 312–319.
24. Kahn HS. The 'lipid accumulation product' performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005, 5: 26.
25. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2013; 10 (6): 330–344.
26. Бирн К.Д., Таргер Г. НАЖБП: мультисистемное заболевание. *Journal of Hepatology* 2015; 62 (1): S47–S64.
27. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaques psoriasis. *J Hepatol.* 2009; 51 (4): 758.
28. Michael H Le, Pardha Devaki, Nghiem B Ha, Dae Won Jun, Helen S Te, Ramsey C Cheung, Mindie H Nguyen Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. 2017; 12: e0173499.
29. Shira Zelber-Sagi, Dorit Nitzan-Kaluski, Zamir Halpern, Ran Oren. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35: 856–63.
30. Xin Xu, Lina S, Yunlu Gao, Yangfeng Ding. The Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Related Metabolic Comorbidities Was Associated with Age at Onset of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Cross-Sectional Study 2017; 12: e0169952.
31. Roberts K.K., Cochet A.E., Lamb P.B. et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015, No. 41, pp. 293–300.
32. R. Candia, A. Ruiz, R. Torres-Robles, N. Chávez-Tapia, N. Méndez-Sánchez, M. Arrese. 'Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis'. *J. Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015; 29: 656–62.
33. Alessandro Mantovani, Paolo Gisondi [ORCID], Amedeo Lonardo [ORCID] and Giovanni Targher Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 217.
34. Ганцетти Г., Кампанати А., Оффидани А. Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз. 2015; 7: 315–26.
35. Ganzetti G., Campanati A., Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis. 2015; 7: 315–26.
36. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. 2010; 6: 175–8.
37. B Cronstein. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol.* Epub 2010 Oct 28; 28 (5 Suppl 61): S21–3.
38. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: S28–37.
39. Peng Z, Fernandez P, Wilder T, et al. 2008; 27: 821–4.
40. Peng Z, Borea PA, Varani K, et al. Adenosine signaling contributes to ethanol-induced fatty liver in mice. *J Clin Invest.* 2009; 119: 582–94.
41. B. Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-induced liver injury*. Academic Press; 2013. Pp. 593–604.
42. O'Rourke RA, Eckert GE. Methotrexate-induced hepatic injury in an adult. A case report. *Arch Intern Med.* 1964; 113: 191–4.
43. Shetty A, Cho W, Alazawi W, Syn WK. Methotrexate Hepatotoxicity and the Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med Sci.* 2017; 354: 172–81.
44. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Leibold M. Methotrexate and psoriasis: National Conference of the Psoriasis Foundation 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 824–37.
45. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner R. Methods Report: European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris-update 2015-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015; 29: e1–22.
46. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. 2006; 26: 55–62.
47. Lindsay K, Fraser AD, Layton A, Goodfield M, Gruss H, Gough A. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May; 48 (5): 569–72.
48. Wenk K S, Arrington K C, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease 2011; 25: 383–91.
49. An J, Zhang D, Wu J и др. The acitretin and methotrexate combination therapy for psoriasis vulgaris achieves higher effectiveness and less liver fibrosis. *Pharmacol Res.* 2017; 121: 158–68.
50. Szepletowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish dermatological society. Part II: Moderate to severe psoriasis. *Dermatol Rev.* 2014; 101: 455–72.
51. Rossi RE, Parisi I, Despot EJ. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: Literature review, recommendations for management. *World J Gastroenterol.* Dec 14, 2014; 20 (46): 17352–17359.
52. Rossi RE, Parisi I, Despot EJ, Burroughs AK, O'Beirne J, Conte D, Hamilton MI, Murray CD. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: Literature review, recommendations for management. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (46): 17352–17359. PMID: 25516646. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17352.
53. Rossi RE, Parisi I, Despot EJ, Burroughs AK, O'Beirne J, Conte D, Hamilton MI, Murray CD. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: Literature review, recommendations for management. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (46): 17352–17359. PMID: 25516646. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17352.
54. Rossi RE, Parisi I, Despot EJ, Burroughs AK, O'Beirne J, Conte D, Hamilton MI, Murray CD. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: Literature review, recommendations for management. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (46): 17352–17359. PMID: 25516646. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17352.
55. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2017; 108: 506–14.
56. Stanley TL, Zanni MV, Johnson S. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E146–50.
57. Agata N Burka, Rajalingham Sakthiwaray, Naveed Sattar. Effects of Tumour Necrosis Factor Antagonists on Insulin Sensitivity/Resistance in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2015; 10: e0128889.
58. Gisondi P, Galvan A, Idolazzi L, Girolomoni G. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Front Med.* 2015; 2: 1.
59. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner R. Methods Report: European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris-update 2015-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015; 29: e1–22.
60. Feagins LA, Flores A, Arriens C. Nonalcoholic fatty liver disease: a potential consequence of tumor necrosis factor-inhibitor therapy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2015; 27: 1154–60.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторе

Королева Мария Александровна, врач-дерматовенеролог, зав. кабинетом.
ORCID: 0000-0002-7635-6260

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

Для переписки: Королева Мария Александровна. E-mail: paloma-84@mail.ru.

About author

Koroleva Maria A., dermatovenerologist, head of Medical Office. ORCID: 0000-0002-7635-6260

Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

For correspondence: Koroleva Maria A. E-mail: paloma-84@mail.ru

Для цитирования: Королева М.А. Гепатокорморбидность при псориазе. Медицинский алфавит. 2021; (9): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-7-11>

For citation: Koroleva M.A. Hepatocorbidity in psoriasis. *Medical alphabet.* 2021; (9):7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-7-11>

Оценка качества жизни пациентов с акне тяжелой степени

Н. В. Грязева, А. В. Тамразова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

РЕЗЮМЕ

Вульгарные угри являются распространенным заболеванием, поражающим до 85% подростков. Локализация дерматоза в косметически значимых зонах, длительность течения и формирование симптомов постакне оказывают высокую психоэмоциональную нагрузку и негативно сказываются на качестве жизни. Ввиду того что акне поражает самую уязвимую и зависимую от социальной оценки возрастную группу, крайне важно не пропустить психологические отклонения, такие как тревога, депрессия и суицидальные мысли. В данном обзоре представлены виды диагностических шкал для оценки качества жизни пациентов с акне, патогенез и факторы риска образования рубцов – главного фактора, влияющего на самооценку пациентов с вульгарными углями, а также предложены новые способы комбинированной терапии с использованием кортикостероидов и изотретиноина при лечении тяжелых форм.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, тяжелые формы акне, качество жизни, ДИКЖ, рубцы, изотретиноин, кортикостероиды, преднизолон.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of quality of life in patients with severe acne

N. V. Gryazeva, A. V. Tamrazova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Acne vulgaris is a common disease affecting up to 85% of adolescents. Localization of dermatosis in cosmetically significant areas, the duration of the therapy and the formation of post-acne symptoms have a high psycho-emotional load and negatively affect the quality of life. Due to the fact that acne affects the most vulnerable and socially sensitive age group, it is imperative not to overlook psychological abnormalities such as anxiety, depression and suicidal thoughts. This review presents the types of diagnostic scales for assessing the quality of life of patients with acne, pathogenesis and risk factors for scar formation – the main factor affecting the self-esteem of patients with acne vulgaris, and also proposed new methods of combination therapy with the use of corticosteroids and isotretinoin in the treatment of severe forms.

KEY WORDS: acne, severe acne, quality of life, DLQI, acne scars, isotretinoin, corticosteroids, prednisolone.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Акне – это распространенное хроническое заболевание воспалительного характера, которое поражает волосяной фолликул и проявляется наличием открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и узлов [1]. Распространенность акне среди подростков колеблется от 28,9 до 85,0%, на долю тяжелых форм приходится до 10% [2].

Ключевые компоненты патогенеза данного дерматоза включают в себя фолликулярный гиперкератоз, повышенную секрецию сальных желез, колонизацию пилосебацциальных единиц *Cutibacterium acnes* и воспаление [3]. На ультраструктурном уровне можно увидеть, что фолликулярные кератиноциты, входящие в состав комедона, обладают повышенным количеством десмосом и тонофиламентов, что приводит к гиперкеранитизации протоков [3, 4]. Повышенная активность сальных желез, обусловленная как системным, так и местным стероидогенезом андрогенов, создает оптимальную среду для колонизации бактерий *C. acnes* – анаэробов, присутствующих в каждом сале пилосебацциальных протоков. Бактерии продуцируют биологически активные медиаторы, которые способствуют воспалению [5].

Клинические проявления вульгарных угрей могут варьировать от легкой комедональной формы до тяжелых воспалительных узловых угрей на лице, груди и спине [6].

Несмотря на то что акне не является опасным для жизни состоянием, данный дерматоз всегда сопровождается увеличением психосоциальной нагрузки и ухудшением

качества жизни пациентов [7]. Вульгарные угри поражают самую уязвимую возрастную группу – подростков, которые наиболее зависимы от мнения окружающих людей, особенно сверстников. Психосоциальное воздействие акне было описано Сульцбергером в 1948 году: «Вероятно не существует болезни, которая вызывает больше психологических травм, большего непонимания между родителями и детьми, общей незащищенности и чувства неполноценности, а также больших психических страданий, чем обыкновенные угри» [8].

Согласно утверждениям Глобального альянса по улучшению результатов терапии акне, вульгарные угри – это не острое состояние, а хроническое заболевание, которое постоянно меняется по степени тяжести и распространенности на теле [9].

Современные исследования не раз подтверждали связь акне с депрессией, тревогой, суицидальными мыслями и другими психическими нарушениями [10]. Регулярный скрининг с использованием опросников помогает врачам распознать психологические проблемы пациентов с акне и вовремя направить их к специалистам.

Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) наиболее часто используется в клинической практике и исследовательских работах и представляет собой анкету из 10 вопросов, отражающих влияние заболевания на привычные занятия подростков (такие как работа, отдых и др.) [11]. Сумма баллов варьирует от 0 до 30, и чем выше значение, тем сильнее болезнь влияет на повседневную

Таблица
Диагностические шкалы оценки качества жизни пациентов с акне

Название диагностической шкалы	Количество вопросов	Описание
Индекс инвалидности от акне <i>Acne Disability Index (ADI)</i>	10	Вопросы посвящены эмоциональным и социальным проблемам. Для ответов используется визуальная линейно-аналоговая шкала [14]
Кардиффский индекс инвалидности от акне <i>Cardiff Acne Disability Index (CADI)</i>	5	Сокращенная версия ADI. Ответы даются по 4-балльной шкале [15]
Опросник по качеству жизни с учетом специфики акне <i>Acne-Specific Quality of Life Questionnaire (Acne-QoL)</i>	19	Вопросы разделены на четыре блока: самовосприятие, симптомы акне, социальные и эмоциональные изменения. Ответы даются по 7-балльной шкале в диапазоне от 0 (чрезвычайно сильно) до 6 (совсем нет) [16]
<i>Acne-Q4 (4-Item Index of the Acne-QoL)</i>	4	Укороченная версия Acne-QoL, содержащая по одному вопросу из каждого блока [17]
Шкала качества жизни пациентов с акне <i>Acne Quality of Life Scale (AQoL)</i>	9	Вопросы посвящены эмоциональным и социальным проблемам. Ответы даются по 4-балльной шкале [18]
Индекс качества жизни пациентов с акне <i>Acne Quality of Life Index (Acne-QoLI)</i>	21	Вопросы затрагивают три сферы: эмоциональную, социальную и психологическую. Ответы даются по 7-балльной шкале (1 – совсем нет; 4 – немного, иногда; 7 – чрезвычайно сильно) [19]
Оценка психологического и социального воздействия акне <i>Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA)</i>	15	Вопросы разделены на две части. С 1-го по 6-й вопрос дается четыре варианта ответа. С 7-го по 15-й ответы даются по линейной визуально-аналоговой шкале (от 0 до 10) [20]
Шкала симптомов и воздействия акне <i>Acne Symptom and Impact Scale (ASIS)</i>	17	Анкета разделена на две части, девять пунктов посвящено симптомам акне, восемь – психосоциальному воздействию дерматоза. Ответы даются по 5-балльной шкале [21]
Комплексный показатель качества жизни для пациентов с акне на лице и на торсе <i>Comprehensive Quality-of-Life Measure for Facial and Torso Acne (CompAQ)</i>	20	Анкета разделена на пять категорий: психологическую, социальное взаимодействие, реакция окружающих, симптомы акне, восприятие терапии. Ответы даются по 9-балльной шкале [22]
<i>CompAQ-SF (5-Item Short Form of the CompAQ)</i>	5	Сокращенная форма CompAQ, содержащая по одному вопросу из каждой категории [22]

деятельность. Обязательным условием для определения качества жизни пациента является его самостоятельная оценка (без помощи родителей). Для детей от 5 до 16 лет существует адаптированная версия, вопросы в которой более актуальны и понятны для данного возраста [12].

Скиндекс-29 (Skindex-29) – это анкета из 29 пунктов, которые разделены на три блока: симптомы заболевания, влияние на эмоциональную сферу и жизнедеятельность [13]. Оценка по данной шкале проводится по среднему баллу всех трех блоков. Несмотря на то что данный опросник намного шире отражает влияние дерматоза на качество жизни, его использование в клинической практике ограничено из-за сложности интерпретации результатов и длительности заполнения, не позволяющей использовать данный метод как скрининговый.

Представленные опросники являются универсальными для всех дерматозов, в них отсутствуют вопросы, касающиеся именно акне, поэтому были разработаны специализированные анкеты, такие как ADI, CADI, Acne-QoL, Acne-Q4, AQoL и др. (см. табл.).

Несмотря на значительное количество разнообразных анкет, ни одна из них не отражает степень личных переживаний больных полностью [23]. В клинической практике данные опросники являются инструментом скрининга и позволяют оценить общую тенденцию влияния акне на качество жизни пациентов или эффективность проводимой терапии. Однако уровень качества жизни может напрямую не соответствовать степени тяжести акне, поскольку он зависит больше от психологических особенностей пациента, окружающей его среды и тех видов деятельности больного, которыми он занят [24]. Опросники не отражают ожидания пациентов, связанные с характером течения заболевания, и потенциальную возможность формирования симптомов постакне.

Одним из главных страхов пациентов с акне, согласно данным анкет, является вероятность образования рубцов. Симптоматический постакне может реализоваться у 95% больных с вульгарными угрями и значительно снижает качество жизни пациентов, у которых акне уже разрешилось [25, 26].

Патогенез формирования рубцов очень сложен и во многом связан с глубиной повреждения. В ходе колонизации пилосебоцитарной единицы *C. acnes* стимулирует воспалительный процесс, который приводит к разрывам фолликулов и образованию перифолликулярных абсцессов. Повреждение дермы инициирует каскад процессов регенерации раны, который состоит из трех стадий: воспаления, формирования грануляций и ремоделирования матрикса [27]. В результате травматизации происходит расширение сосудов, что является морфологической основой для формирования поствоспалительной эритемы. Различные клетки крови, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, тромбоциты мигрируют по кровотоку в эпицентр повреждения и высвобождают медиаторы воспаления, которые подготавливают место для образования грануляционной ткани [28]. Макрофаги выделяют факторы роста, которые стимулируют миграцию и пролиферацию фибробластов в очаге, в то время как последние синтезируют коллаген, необходимый для формирования рубца [29]. Фибробласты и кератиноциты продуцируют матриксные металлопротеиназы (MMPs) и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, которые определяют архитектуру внеклеточного матрикса [30, 31]. Именно дисбаланс в соотношении MMP и тканевых ингибиторов MMP приводит к уменьшению образования коллагена (атрофические рубцы) или его увеличенной продукции (гипертрофические рубцы) [32].

Основными предикторами образования рубцов являются тяжелые формы акне, длительность течения заболевания,

время от манифестации до начала адекватной терапии, семейный анамнез, а также травматизация элементов [26, 33, 34].

Holland и соавт. в своей работе, изучая образцы биопсии высыпаний акне на спине пациентов с тяжелыми рубцами и без них, обнаружили, что воспалительная реакция в волосяном фолликуле была активнее и длилась дольше у пациентов с рубцами по сравнению с теми пациентами, у которых они не образовались [35]. Данное исследование продемонстрировало тесную взаимосвязь между выраженностью и продолжительностью воспаления и развитием рубцов, а главное – значительное присутствие Т-лимфоцитов памяти в первые часы воспаления имеют больше прогностической значимости, нежели выраженность самого инфильтрата и длительность воспаления.

Психологические последствия рубцов от вульгарных угрей не менее серьезны, чем сама болезнь, а лечение данных осложнений является сложным, продолжительным и не всегда эффективным. Ранняя и адекватная терапия акне – это самое эффективное средство для предотвращения формирования симптомокомплекса постакне [36].

На сегодняшний день изотретиноин является единственным видом терапии, который влияет на основные звенья патогенеза акне. Основным фармакологическим действием 13-цис-ретиноевой кислоты является подавление образования кожного сала посредством индукции апоптоза себоцитов [37, 38]. Пероральный изотретиноин не имеет прямого противомикробного действия, однако из-за резкого уменьшения секреции себума меняется микросреда внутри протока, что делает ее менее благоприятной для колонизации *C. acnes* [39, 40]. Значительное сокращение бактерий также способствует уменьшению воспаления в пораженных очагах.

Основными показаниями для назначения изотретиноина являются тяжелые формы акне или риск образования рубцов, однако из-за тератогенного эффекта и большого количества побочных эффектов многие врачи избегают или откладывают назначение данного препарата [41, 42].

Беременность или ее планирование в период лечения являются основными и абсолютными противопоказаниями для терапии акне изотретиноином, тератогенный эффект которого проявляется вне зависимости от дозы [43]. Ретиноевый хейлит – наиболее часто встречаемый дозозависимый побочный эффект, наблюдаемый примерно у 90–100% пациентов, принимающих изотретиноин [44]. По сути, данные проявления отражают терапевтическую эффективность лекарственного средства и являются для клиницистов тем клиническим симптомом, по которому можно судить об адекватном подборе дозы изотретиноина для лечения акне. Невыраженный хейлит на фоне приема ретиноидов может свидетельствовать или о недостаточной дозе препарата (слишком маленькой для данного пациента), или о плохой биодоступности. Особое внимание следует уделять оценке биодоступности изотретиноина. Она может значительно снижаться при неправильном приеме препарата, который, будучи производным жирорастворимого витамина А, плохо усваивается в кишечнике без липидного дополнения (например, любых пищевых жиров). В некоторых случаях снижению всасывания препарата могут способствовать хронические воспалительные заболевания кишечника (например, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона,

синдром мальабсорбции и т.д.) или же индивидуальная сниженная чувствительность рецепторов к препарату. В данных случаях требуется коррекция дозы изотретиноина в сторону ее увеличения у данного конкретного индивидуума. Ксероз кожи (в том числе и ретиноевый дерматит), ксеростомия, сухость слизистой носа и повышенная чувствительность к солнцу также являются следствием снижения продукции себума, отражающим терапевтическую эффективность изотретиноина. Все эти эффекты дозозависимы и корректируются назначением пациентам увлажняющих средств, бальзамов для губ и фотозащитных кремов.

Повышенный уровень триглицеридов, печеночных ферментов и скорости оседания эритроцитов также является распространенным побочным эффектом терапии изотретиноином [6, 45]. Именно поэтому во время инициации (непосредственно перед началом лечения) и всего периода терапии необходим периодический лабораторный мониторинг. Другие возможные побочные эффекты включают в себя зуд, токсикодермии, миалгии, артралгии, анемии, агранулоцитоз, однако они встречаются редко. Существуют противоречивые ассоциации между терапией изотретиноином у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника и депрессией, однако данная связь не была доказана [46].

Терапия изотретиноином в дозе 0,3–0,5 мг/кг в сутки (кумулятивная доза 120–150 мг/кг) как правило, длится от 6 до 8 месяцев, однако при тяжелых формах данный интервал может увеличиваться в среднем до года [6, 41]. Причиной длительного ответа на лечение изотретиноином служат глубокие узлы при нодулярных или конглобатных формах акне, плохое всасывание препарата, сниженная чувствительность рецепторов, гормональная дисфункция у лиц женского пола, присоединение вторичной инфекции и аномальное обострение клинической картины угрей на фоне приема препарата [44, 47].

Для сокращения сроков терапии при тяжелых формах акне возможно увеличение дозы изотретиноина, однако из-за большого количества побочных эффектов и возможности обострений акне на фоне приема данного препарата возникает необходимость в поиске комбинированных методов лечения. Дополнительное назначение кортикостероидов в сочетании с терапией изотретиноином в начале лечения сокращает вероятность обострений акне на первом-втором месяце лечения [48]. Комбинированная терапия оказывает выраженный противовоспалительный эффект и сокращает сроки лечения вульгарных угрей, тем самым воздействуя на основные факторы риска образования рубцов [49].

Заключение

Длительность терапии, широкий спектр побочных эффектов, возможность обострения акне на фоне приема изотретиноина, повышенная чувствительность и сниженный порог пациентов к стрессу на фоне низкого ДИКЖ создают предпосылки для поиска новых более эффективных, комбинированных методов лечения, направленных на сокращение сроков терапии и профилактики образования рубцов. Применение кортикостероидов в сочетании с изотретиноином оказывает более выраженное противовоспалительное действие на стадии инициации терапии и повышает эффективность лечения вульгарного акне.

Список литературы / References

1. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC et al.; American Academy of Dermatology / American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr; 56 (4): 651–63. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.08.048. Epub 2007 Feb 5. PMID: 17276540.
2. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016 Jan 19; 7: 13–25. DOI: 10.2147/AHMT.S55832. PMID: 26955297; PMCID: PMC4769025.
3. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol*. 2011 Jan; 3 (1): 41–9. DOI: 10.4161/derm.3.1.13900. PMID: 21519409; PMCID: PMC3051853.
4. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009 Oct; 18 (10): 821–32. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x. Epub 2009 Jun 23. PMID: 19555434.
5. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002 Aug 1; 169 (3): 1535–41. DOI: 10.4049/jimmunol.169.3.1535. PMID: 12133981; PMCID: PMC4636337.
6. Клинические рекомендации: Акне вульгарные. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020. 33 с. Clinical guidelines: Acne vulgaris. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. 2020. 33 p.
7. Sood S, Jafferany M, Vinaya Kumar S. Depression, psychiatric comorbidities, and psychosocial implications associated with acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Dec; 19 (12): 3177–3182. DOI: 10.1111/jocd.13753. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33006820.
8. Sulzberger MB, Zaidens SH. Psychogenic factors in dermatologic disorders. *Med Clin North Am*. 1948 May; 32: 669–85. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)35686-3. PMID: 18857202.
9. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9 (5): 279–84. DOI: 10.2165/00128071-200809050-00001. PMID: 18717602.
10. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug; 83 (2): 532–541. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.040. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32088269.
11. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May; 19 (3): 210–6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x. PMID: 8033378.
12. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995 Jun; 132 (6): 942–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x. PMID: 7662573.
13. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol*. 1997 Nov; 133 (11): 1433–40. PMID: 9371029.
14. Motley RJ, Finlay AY. How much disability is caused by acne? *Clin Exp Dermatol*. 1989 May; 14 (3): 194–8. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1989.tb00930.x. PMID: 2531637.
15. Motley RJ, Finlay AY. Practical use of the disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol*. 1992 Jan; 17 (1): 1–3. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1992.tb02521.x. PMID: 1424249.
16. Girman CJ, Hartmaier S, Thiboutot D, Johnson J, Barber B, DeMuro-Mercon C, Waldstreicher J. Evaluating health-related quality of life in patients with facial acne: development of a self-administered questionnaire for clinical trials. *Qual Life Res*. 1996 Oct; 5 (5): 481–90. DOI: 10.1007/BF00540020. PMID: 8973127.
17. Tan J, Fung KY, Khan S. Condensation and validation of a 4-item index of the Acne-QoL. *Qual Life Res*. 2006 Sep; 15 (7): 1203–10. DOI: 10.1007/s11365-006-0063-3. Epub 2006 Sep 13. PMID: 16972158.
18. Gupta MA, Johnson AM, Gupta AK. The development of an Acne Quality of Life scale: reliability, validity, and relation to subjective acne severity in mild to moderate acne vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 1998 Nov; 78 (6): 451–6. DOI: 10.1080/000155598442773. PMID: 9833047.
19. Rapp SR, Feldman SR, Graham G, Fleischer AB, Brenes G, Dailey M. The Acne Quality of Life Index (Acne-QoL): development and validation of a brief instrument. *Am J Clin Dermatol*. 2006; 7 (3): 185–92. DOI: 10.2165/00128071-200607030-00005. PMID: 16734506.
20. Layton AM, Seukeran D, Cunliffe WJ. Scarred for life? *Dermatology*. 1997; 195 Suppl 1: 15–21; discussion 38–40. DOI: 10.1159/000246015. PMID: 9310741.
21. Alexis A, Daniels SR, Johnson N, Pompilus F, Burgess SM, Harper JC. Development of a new patient-reported outcome measure for facial acne: the Acne Symptom and Impact Scale (ASIS). *J Drugs Dermatol*. 2014 Mar; 13 (3): 333–40. PMID: 24595580.
22. McLellan C, Frey MP, Thiboutot D, Layton A, Chren MM, Tan J. Development of a Comprehensive Quality-of-Life Measure for Facial and Torso Acne. *J Cutan Med Surg*. 2018 May/ Jun; 22 (3): 304–311. DOI: 10.1177/1023475418756379. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29383947.
23. Marron SE, Chernyshov PV, Tomas-Aragones L. Quality-of-Life Research in Acne Vulgaris: Current Status and Future Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Aug; 20 (4): 527–538. DOI: 10.1007/s40257-019-00438-6. PMID: 30949881.
24. Gupta A, Sharma YK, Dash KN, Chaudhari ND, Jethani S. Quality of life in acne vulgaris: Relationship to clinical severity and demographic data. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 May-Jun; 82 (3): 292–7. DOI: 10.4103/0378-6323.173593. PMID: 27088931.
25. Tan JK, Tang J, Fung K, Gupta AK, Richard Thomas D, Sapra S, et al. Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk. *J Cutan Med Surg*. 2010 Jul-Aug; 14 (4): 156–60. DOI: 10.2310/7750.2010.09037. PMID: 20642983.
26. Chuah SY, Goh CL. The Impact of Post-Acne Scars on the Quality of Life Among Young Adults in Singapore. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015 Jul-Sep; 8 (3): 153–8. DOI: 10.4103/0974-2077.167272. PMID: 26644739; PMCID: PMC4645145.
27. Wolfram D, Zankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids – a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg*. 2009 Feb; 35 (2): 171–81. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x. PMID: 19215252.
28. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol*. 2005 Nov; 15 (11): 599–607. DOI: 10.1016/j.tcb.2005.09.002. Epub 2005 Oct 3. PMID: 16202600.
29. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg*. 1998 Aug; 176 (2A Suppl): 26S–38S. DOI: 10.1016/S0002-9610(98)00183-4. PMID: 9777790.
30. Midwood KS, Williams LV, Schwarzbauer JE. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Jun; 36 (6): 1031–7. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.12.003. PMID: 15094118.
31. Тамразова О. Б. Применение репаративных в комплексной терапии хронических дерматозов. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2016; 4 (47): 30–37. Tamrazova O. B. The use of reparants in the complex therapy of chronic dermatoses. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2016; 4 (47): 30–37.
32. Chivot M, Pawin H, Bloyet C, Chosidow O, Dreno B, Faure M et al.; GROUPE EXPERTS ACNE. Cicatrices d'acné: épidémiologie, physiopathologie, clinique, traitement [Acne scars: epidemiology, pathophysiology, clinical features and treatment]. *Ann Dermatol Venerol*. 2006 Oct; 133 (10): 813–24. French. DOI: 10.1016/S0151-9638(06)71053-5. PMID: 17072207.
33. Goodman G. Acne and acne scarring – the case for active and early intervention. *Aust Fam Physician*. 2006 Jul; 35 (7): 503–4. PMID: 16820822.
34. Agrawal DA, Khunger N. A Morphological Study of Acne Scarring and Its Relationship between Severity and Treatment of Active Acne. *J Cutan Aesthet Surg*. 2020 Jul-Sep; 13 (3): 210–216. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_177_19. PMID: 33208997; PMCID: PMC746434.
35. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol*. 2004 Jan; 150 (1): 72–81. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05749.x. PMID: 14746619.
36. Tan J, Tanghefti E, Baldwin H, Stein Gold L, Lain E. The Role of Topical Retinoids in Prevention and Treatment of Atrophic Acne Scarring: Understanding the Importance of Early Effective Treatment. *J Drugs Dermatol*. 2019 Mar 1; 18 (3): 255–260. PMID: 30909329.
37. Ott F, Bollag W, Geiger JM. Oral 9-cis-retinoic acid versus 13-cis-retinoic acid in acne therapy. *Dermatology*. 1996; 193 (2): 124–6. DOI: 10.1159/000246226. PMID: 8884148.
38. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2006 Oct; 126 (10): 2178–89. DOI: 10.1038/sj.jid.5700289. Epub 2006 Mar 30. PMID: 16575387.
39. King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol*. 1982 Nov; 107 (5): 583–90. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00410.x. PMID: 6215056.
40. Falcon RH, Lee WL, Shalita AR, Suntharalingam K, Fikrig SM. In vitro effect of isotretinoin on monocyte chemotaxis. *J Invest Dermatol*. 1986 May; 86 (5): 550–2. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12355006. PMID: 3462263.
41. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Aravitskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb; 78 (2 Suppl 1): S1–S23.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.078. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29127053.
42. Evaristo LSF, Bagatin E. Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort. *Sao Paulo Med J*. 2019 Oct 31; 137 (4): 363–368. DOI: 10.1590/1516-3180.2018.054405072019. PMID: 31691769.
43. Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Nov; 9 (11): 1435–1442. DOI: 10.1080/17512433.2016.1213629. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27414637.
44. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009 May; 1 (3): 162–9. DOI: 10.4161/derm.1.3.9364. PMID: 20436884; PMCID: PMC2835909.
45. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol*. 2013; 54 (3): 157–62. PMID: 23013115; DOI: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x.
46. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol*. 2007 Summer; 14 (2): e227–33. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17556790.
47. Zeynep Demircay, Sadiye Kus, Haydar Sur. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment. *European Journal of Dermatology*. 2008; 18 (4): 452–456. DOI: 10.1684/ejcd.2008.0441.
48. Cuellar-Barboza AB, Cárdenas-de-la Garza JA, Martínez-Moreno A, et al. Corticosteroid therapy in patients with acne. *Dermatol Rev Mex*. 2018; 62 (6): 506–515.
49. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol*. 2005; 6 (1): 13–9. DOI: 10.2165/00128071-200506010-00002. PMID: 15675886.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Тамразова Анаит Вардановна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: anaittamrazova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4672-697X

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, Москва

Автор для переписки: Грязева Наталья Владимировна. E-mail: tynrik@yandex.ru.

About authors

Gryazeva Natalia V., PhD Med, associate prof. at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Tamrazova Anahit V., resident of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: anaittamrazova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4672-697X

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Gryazeva Natalia V. E-mail: tynrik@yandex.ru.

Для цитирования: Грязева Н. В., Тамразова А. В. Оценка качества жизни пациентов с акне тяжелой степени. *Медицинский алфавит*. 2021; (9): 12–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-12-15>

For citation: Gryazeva N. V., Tamrazova A. V. Assessment of quality of life in patients with severe acne. *Medical alphabet*. 2021; (9): 12–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-12-15>

Эффективность курсовой генно-инженерной терапии вульгарного псориаза (цертолизумаб пэгол в практике дерматолога)

Н. С. Руднева^{1,2}, Т. Г. Садунашвили¹, Я. Ю. Чумакова¹, Э. В. Натарева¹

¹ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Тульской области, г. Тула

²Медицинский институт ФГБОУ «Тульский государственный университет», г. Тула

РЕЗЮМЕ

В работе представлены наблюдения за когортой пациентов, получавших цертолизумаб пэгол на базе Тульского областного клинического кожно-венерологического диспансера в 2017–2019 годах и прекративших прием препарата после достижения ремиссии псориаза, а также наблюдения этой когорты на текущий момент. Продемонстрирована возможность длительного сохранения эффекта после отмены цертолизумаба пэгولا (продолжительность безлекарственной ремиссии составляла в среднем 42 недели). Показано, что пациенты, ранее не отвечавшие на стандартную системную терапию, после курса цертолизумаба пэгولا приобретали чувствительность к метотрексату и циклоспорино А, что может указывать на модуляцию иммунного ответа при применении цертолизумаба пэгولا. Полученные результаты свидетельствуют о том, что курсовое применение цертолизумаба пэгولا позволяет эффективно контролировать активность псориаза, снизив лекарственную нагрузку.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, генно-инженерная терапия, ингибитор ФНО-α, цертолизумаб пэгол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of biologic treatment of psoriasis vulgaris (certolizumab pegol in practice of dermatologist)

N. S. Rudneva^{1,2}, T. G. Sadunashvili¹, Ya. Yu. Chumakova¹, E. V. Natarova¹

¹Tula Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary, Tula Region, Tula, Russia

²Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

SUMMARY

The work represents the prospective cohort analysis of patients with psoriasis treated with certolizumab pegol (CZP) at the Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary in years 2017–2019, who achieved remission and discontinued CZP and real-time observation of the patients. The patients remained in sustained remission after discontinuation of certolizumab pegol (mean drug-free remission was 42 weeks). Patients who had not responded to systemic therapy prior to CZP treatment demonstrated good response to methotrexate and cyclosporin A, which suggests the modulation of immune response by certolizumab pegol. The obtained results demonstrate that intermittent treatment with certolizumab pegol efficiently controls psoriasis, reduces drug burden.

KEY WORDS: psoriasis, genetic engineering therapy, TNF-α inhibitor, certolizumab pegol.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Псориаз представляет собой иммуноопосредованное воспалительное заболевание неизвестной этиологии с хроническим течением с чередованием рецидивов и ремиссий. В отличие от многих других хронических воспалительных заболеваний, требующих непрерывной терапии (например, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, воспалительных заболеваний кишечника), лечение псориаза традиционно проводится прерывистыми курсами, что связано с основной целью терапии – достижением очищения кожных покровов. Если при ревматических заболеваниях перерыв в лечении угрожает прогрессированием деструктивных изменений суставов [1], то у пациентов с псориазом (без признаков псориазического артрита) такой риск отсутствует и на первый план выходят вопросы безопасности и стоимости терапии. В начале 90-х годов прошлого века была предложена концепция ротационной терапии псориаза с безлекарственными канникулами, призванная минимизировать возможные риски,

связанные с терапией, и дать возможность как можно дольше использовать существующие терапевтические средства [2, 3]. В основном это относилось к фототерапии, а также к применению метотрексата и циклоспорина А, длительное использование которых ассоциируется с накоплением гепато- и нефротоксических эффектов соответственно.

Открытие новых значимых факторов в патогенетических механизмах псориаза привело к появлению генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих ключевые медиаторы воспаления. ГИБП демонстрируют высокую эффективность в отношении основных симптомов псориаза и, по имеющимся наблюдениям, не ассоциируются с накоплением токсического эффекта при длительном применении [3]. Использование таких препаратов дает возможность снизить активность заболевания у пациентов, которые не отвечают на терапию базисными иммуносупрессивными средствами. В инструкции по медицинскому

применению ГИБП рекомендуется непрерывный режим дозирования, однако в условиях клинической практики, с учетом высокой стоимости ГИБП, возникает вопрос о возможности отмены препаратов после достижения ремиссии псориаза.

Основным поводом для настороженности в отношении курсового применения ГИБП является иммуногенность препаратов, которые представляют собой белковые молекулы антител или их фрагменты. Иммуногенными являются уникальные антигенсвязывающие участки антител, чужеродные для организма человека. Особенно это касается химерных антител, содержащих мышинные последовательности (например, у инфликсимаба), но и полностью человеческие антитела тоже способны вызвать иммунный ответ. Нейтрализующие антитела к препаратам препятствуют взаимодействию с целевым цитокином и снижают эффективную концентрацию ГИБП в кровотоке [4]. Считается, что антитела к препарату образуются в меньшем количестве при непрерывном использовании ГИБП по сравнению с курсовым приемом [4]. Какова же клиническая значимость этих теоретических механизмов?

Наблюдения за пациентами с псориазом, которые отменяли ГИБП после достижения ремиссии, показывают, что обострение развивается в среднем через 12 недель, и у большинства пациентов удается снизить активность при возобновлении терапии, хотя на это требуется больше времени [3]. Так, наблюдения за пациентами, получавшими инфликсимаб, показали, что курсовая терапия ассоциировалась с повышенной частотой развития серьезных инфекций и серьезных инфузионных реакций, что стало причиной досрочного завершения исследования [5]. У большей части пациентов с инфузионными реакциями были обнаружены антитела к инфликсимабу. В исследовании этанерцепта пациенты достигали клинической ремиссии ($PGA \leq 2$) в среднем через 11 недель на дозе 50 мг два раза в неделю, затем отменяли ГИБП и после обострения (через 9–12 недель) возобновляли прием этанерцепта в дозе 25 мг два раза в неделю. Вернуться к ремиссии удалось 83 % пациентов приблизительно через 15 недель терапии [6]. В исследовании адалимумаба было показано, что симптомы псориаза обострялись ($PGA \geq 3$) приблизительно через 20 недель после отмены препарата у пациентов, получавших адалимумаб в течение 24 недель и достигших ремиссии ($PGA \leq 2$); после возобновления терапии ремиссии смогли достичь 69 % таких пациентов [7]. В исследовании цертолизумаба пэггола II фазы пациенты получали ЦЗП в течение 12 недель, после чего прекращали терапию и возобновляли прием той же дозы ЦЗП в случае обострения симптомов заболевания. Перерыв в лечении мог продолжаться до 24 недель (в среднем около 15 недель). Эффективность через 12 недель после возобновления терапии была сравнимой с первоначальной эффективностью на неделе 12 [8]. В исследовании устекинумаба III фазы было показано, что приблизительно 50 % пациентов, достигших PASI 75, утратили ответ через 16 недель после отмены препарата. В исследованиях секукинумаба обострение псориаза

было зарегистрировано у 75 % пациентов, получавших секукинумаб в течение года, а затем прекративших прием (время до обострения составляло в среднем 28 недель), однако при возобновлении терапии почти все пациенты снова достигли PASI 75 [9].

Таким образом, имеющиеся данные исследований свидетельствуют о том, что, хотя эффективность непрерывной терапии и выше по сравнению с курсовым лечением ГИБП, однако большинству пациентов удается достичь исходной эффективности в результате возобновления терапии после перерыва в лечении.

Мы наблюдали за когортой пациентов с псориазом и псориатическим артритом ($n = 28$), получавших цертолизумаба пэггол на базе Тульского областного клинического кожно-венерологического диспансера. Подробное описание данной группы пациентов представлено в [10], а в настоящей работе представлен анализ эффективности терапии в подгруппе пациентов, которые прекратили прием ЦЗП после достижения ремиссии псориаза или достигли ремиссии на фоне приема пониженной (в два раза) дозы ЦЗП в ($n = 10$). Всем пациентам был назначен цертолизумаба пэггол в дозе, рекомендованной в инструкции по медицинскому применению препарата для лечения псориатического артрита: индукционная доза (400 мг в недели 0-я, 2-я и 4-я) и поддерживающая доза (200 мг в 2 недели или 400 мг в 4 недели после достижения ответа на терапию); назначение цертолизумаба пэггола пациентам с диагнозом «псориаз» было проведено на основании решения врачебной комиссии Тульского областного клинического кожно-венерологического диспансера. Четверо пациентов после индукционной дозы получали 400 мг ЦЗП раз в 4 недели (пациенты № 1–4); еще четверо пациентов после индукционной дозы продемонстрировали хороший клинический ответ и продолжили терапию ЦЗП в дозе 200 мг в 4 недели (пациенты № 5–8); один пациент получил только одну дозу ЦЗП 400 мг (пациент № 9); и еще одна пациентка получила индукционную дозу, а затем одну дозу 200 мг в неделю (шесть инъекций), после чего самостоятельно прекратила прием ЦЗП, не дожидаясь наступления ремиссии кожного процесса (пациентка № 10). После достижения ремиссии (PASI 75 или PASI 90) применение ЦЗП было закончено у семи пациентов (у пациентов № 1–5, 8 и 9). Средняя продолжительность применения ЦЗП до достижения ремиссии составляла около 30 недель. Продолжительность безлекарственной ремиссии у пациентов, прекративших прием ЦЗП, составила в среднем 42 недели, после чего у семи пациентов появились признаки обострения псориатического процесса ($PASI > 10$). Этим пациентам была назначена стандартная системная терапия: пять человек получали метотрексат, один пациент – циклоспорин А, УФА (В) – один человек. В течение 10 дней активность заболевания снизилась на 50 % у всех пациентов (PASI 50). Важно отметить, что до начала терапии ЦЗП данные препараты не позволяли снизить активность псориаза у этих пациентов.

Мы продолжаем наблюдение за данной когортой пациентов. В настоящее время два пациента продолжают лечение цертолизумабом пэггол с перерывами в ле-

чении от 20 до 23 недель и достижением PASI 90–100 после возобновления курсового лечения, три пациента получают системную терапию метотрексатом и циклоспорином А с PASI 50–90 от исходного, один пациент получил инъекцию цертализумаба пэггол в октябре 2020 года с исходным PASI 19,1, лечение прервано в связи с заболеванием новой коронавирусной инфекцией, в настоящее время наблюдается отоларингологом по поводу осложнений, возникших после перенесенного заболевания PASI – 3,2, то есть даже одна инъекция цертализумаба пэггол после длительного перерыва привела к значительному улучшению кожного процесса, сохраняющегося в настоящий момент, два пациента применяют только топические препараты, имея PASI 8,1–10,8, два пациента находятся в состоянии безмедикаментозной ремиссии. Наблюдаемый эффект может указывать на модуляцию иммунного ответа в результате применения ЦЗП (табл. 1).

Тяжелая форма псориаза, которая является основанием для назначения ГИБП, указывает на высокий уровень активации иммунной системы с вовлечением как клеток врожденного, так и приобретенного иммунитета (нейтрофилов, дендритных клеток, макрофагов, Th1-, Th17-лимфоцитов), которые, лавинообразно активируя друг друга, образуют коктейль из цитокинов, активирующих в конечном счете гиперпролиферацию кератиноцитов и формирование характерных псориатических бляшек [11]. Таргетная блокада ключевых цитокинов, запускающих процесс воспаления, позволяет остановить активацию иммунных клеток и погасить воспаление в тех случаях, когда стандартные системные иммуносупрессоры оказываются неэффективными. Что именно происходит с иммунными клетками в очаге воспаления при воздействии ГИБП, остается до конца неизвестным в настоящее время: часть клеток погибает, новые клетки не активируются в отсутствие соответствующего цитокина и, следовательно, не активируют клетки, расположенные на следующих стадиях воспалительного каскада. Однако часть резидентных Т-лимфоцитов сохраняется и может впоследствии активироваться и вновь запустить процесс воспаления [12]. Мы наблюдали подавление воспаления в коже ингибитором ФНО- α , что было вполне ожидаемо, но при этом

при дальнейшем обострении псориаза воспаление можно было остановить с помощью метотрексата или циклоспорино А, применение которых на предыдущих этапах было неэффективным. Кроме того, в наблюдаемой нами когорте пациентов отмечено достижение достаточного терапевтического эффекта в случае перерыва в лечении цертализумабом пэггол.

Наблюдаемый эффект открывает возможности снижения стоимости терапии пациентов, что очень важно в условиях ограниченного обеспечения и большого количества пациентов, нуждающихся в биологической терапии. Возможность отмены ГИБП и перехода на менее дорогостоящие препараты после обострения, а также использование курсовых схем лечения дают возможность провести терапию большему количеству пациентов.

Список литературы / References

1. Park et al. Impact of Dose Tapering of Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. PLOS ONE. 2016. 11, e0168958
2. Weinstein D, White G. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 454–59.
3. Ramirez-Fort M, Levin A, Au S, Gottlieb A. Continuous versus intermittent therapy for moderate-to-severe psoriasis. Clin Exp Rheumatol. 2013 Jul – Aug; 31 (4 Suppl 78): S63–70.
4. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. BioDrugs. 2017; 31 (4): 299–316.
5. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten H, Flint L, Barker J: Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). Br J Dermatol 2013; 168: 1325–34.
6. Ortonne J, Taieb A, Ormerod A et al.: Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. Br J Dermatol 2009; 161: 1190–5.
7. Papp K, Crowley J, Ortonne JP et al.: Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. Br J Dermatol 2011; 164: 434–41.
8. Reich K, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. Br J Dermatol. 2012; 167 (1): 180–190.
9. Blauvelt A et al. Secukinumab Retreatment Shows Rapid Recapture of Treatment Response: An Analysis of a Phase 3 Extension Trial in Psoriasis. Presented as a poster at the American Academy of Dermatology 2017. 5th March 2017.
10. Руднева Н. С., Садунашвили Т. Г., Чумакова Я. Ю., Натарова Э. В. Опыт применения цертализумаба пэггола у больных с тяжелым течением псориаза. Медицинский алфавит Дерматология. 2019. 26 (2): 28–34.
11. Rudneva N. S., Sadunashvili T. G., Chumakova Ya. Yu., Natarova E. V. Experience with the use of certolizumab pegol in patients with severe psoriasis. Medical Alphabet Dermatology. 2019. 26 (2): 28–34.
12. Rendon-Schakel. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019. 20, 1475.
13. Schön M. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. Frontiers in Immunology. 2019. 10: 1764.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Руднева Наталья Сергеевна, к.м.н., гл. врач¹, гл. внештатный специалист-дерматовенеролог, косметолог Министерства здравоохранения Тульской области, доцент курса дерматовенерологии кафедры пропедевтики внутренних болезней²

Садунашвили Тамара Гочаевна, врач-дерматовенеролог¹

Чумакова Яна Юрьевна, врач-дерматовенеролог¹

Натарова Элла Валерьевна, зам. главного врача по лечебной работе¹

¹ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Тульской области, г. Тула

²Медицинский институт ФГБОУ «Тульский государственный университет», г. Тула

Автор для переписки: Наталья Сергеевна Руднева
E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru.

Для цитирования: Руднева Н. С., Садунашвили Т. Г., Чумакова Я. Ю., Натарова Э. В. Эффективность курсовой генно-инженерной терапии вульгарного псориаза (цертализумаб пэггол в практике дерматолога). Медицинский алфавит. 2021; (9): 16–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-16-20>

About authors

Rudneva Natalia S., PhD Med, chief doctor¹, chief freelance specialist-dermatologist, cosmetologist of the Ministry of Health of Tula Region, associate prof. at the Course of Dermatovenerology of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases²

Sadunashvili Tamara G., dermatologist¹

Chumakova Yana Yu., dermatologist¹

Natarova Ella V., deputy chief medical officer for medical work¹

¹Tula Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary, Tula Region, Tula, Russia

²Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

Corresponding author: Rudneva Natalia S. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru.

For citation: Rudneva N. S., Sadunashvili T. G., Chumakova Ya. Yu., Natarova E. V. Effectiveness of biologic treatment of psoriasis vulgaris (certolizumab pegol in practice of dermatologist). Medical alphabet. 2021; (9):16–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-16-20>



Таблица 1

№ пациента	Возраст, годы	Продолжительность псориаза, годы	Предшествующая терапия (препарат / доза / продолжительность)	Активность псориаза в исходный период (PASI)	Терапия ЦЗП (поддерживающая доза / продолжительность)	Результат терапии ЦЗП, PASI	Сроки возникновения обострения псориаза после отмены ЦЗП, недели	Последующая терапия (препарат / доза / продолжительность)	PASI в 2019	На настоящий момент	PASI на настоящий момент
Индукционная доза (400 мг ЦЗП в недели 0, 2 и 4) + поддерживающая доза 400 мг ЦЗП / 4 нед											
1	69	32	Метотрексат 15 мг / нед 4 недели	26,2	400 мг / 4 нед 52 недели	PASI50 на нед 6; PASI75 на нед 16; PASI90 на нед 52	12	Метотрексат 10 мг / нед 18 недель	PASI = 6,8 PASI50 на 11-й день	Цертолизумаб 400 мг 15.10.2020 г. № 1, (далее новая коронавирусная инфекция)	3,2
2	62	42	Метотрексат 10 мг / нед 98 недель	41,8	400 мг / 4 нед 17 недель	PASI50 на нед 8 PASI75 на нед 15	4	Метотрексат 10 мг / нед 48 недель	PASI = 4,6 PASI50 на 10-й день	Получает метотрексат 10 мг 1 раз в неделю + мазевая терапия (2%-ная салициловая мазь, бетаметазон)	7,2
3	56	35	Метотрексат 10 мг / нед 47 недель	18,4	400 мг / 4 нед 15 недель	PASI50 на нед 10; PASI75 на нед 12; PASI90 на нед 15	4	Метотрексат 10 мг / нед 38 недель	PASI = 3,5 PASI50 на 11-й день	Получает мазевую терапию (топические глюкокортикостероиды)	10,8
4	26	22	Метотрексат 10 мг / нед 10 недель	29,7	400 мг / 4 нед 46 недель	PASI50 на нед 4 PASI75 на нед 46	12	Фототерапия (УФ – В № 10) Ремиссия – 1 г.	PASI = 3,8 PASI50 на 10-й день	Получает мазевую терапию (2%-ная салициловая мазь, топические глюкокортикостероиды)	8,1
Индукционная доза (400 мг ЦЗП в недели 0, 2 и 4) + поддерживающая доза 200 мг ЦЗП / 4 нед											
5	52	19	Метотрексат 10 мг / нед 108 недель	32,4	200 мг / 4 нед 12 недель	PASI50 на нед 6 PASI75 на нед 12	72	Метотрексат 10 мг / нед 44 недели	PASI = 4,2 PASI50 на 9-й день	Получает метотрексат с января 2020 г. 15 мг / сутки 1 раз в неделю	3,5
6	22	8	Метотрексат 15 мг / нед – 5 нед, затем 30 мг / нед – 10 нед	24,0	200 мг / 4 нед 78 нед (по настоящий момент)	PASI50 на нед 4; PASI75 на нед 16; PASI90 на нед 48	Продолжают прием ЦЗП 200 мг / 4 недели		PASI = 0	С ноября 2019 г. по июнь 2020 г. перерыв (беременность: препарат получила до 5 нед беременности (до факта установления) и возобновила с 28 недели, в связи с обострением артрита и кожного процесса)	0,6

Продолжение таблицы на следующей странице

Продолжение таблицы 1

№ пациента	Возраст, годы	Продолжительность псориаза, годы	Предшествующая терапия (препарат / доза / продолжительность)	Активность псориаза в исходный период (PASI)	Терапия ЦЗП (поддерживающая доза / продолжительность)	Результат терапии ЦЗП, PASI	Сроки возникновения обострения псориаза после отмены ЦЗП, недели	Последующая терапия (препарат / доза / продолжительность)	PASI в 2019	На настоящий момент	PASI на настоящий момент
7	66	12	Метотрексат 10 мг / нед 14 недель	32,4	200 мг / 4 нед 78 нед (по настоящий момент)	PASI50 на нед 6; PASI75 на нед 16; PASI90 на нед 48	Продолжают прием ЦЗП 200 мг / 4 недели		PASI = 0	Получает цертолизумаб по настоящий момент (с февраля по июль 2020 г. препарат не получал, находясь в самоизоляции, терапия возобновлена с 07.07.2020 г. в дозе 200 мг каждые 4 недели № 3 с незначительным положительным эффектом, с 01.10.2020 г. 400 мг каждые 4 недели по настоящий момент). PASI50 на нед 18; PASI90 на нед 48	0
8	54	29	Метотрексат 15 мг / нед 8 недель	22,4	200 мг / 4 нед 52 недели	PASI50 на нед 8; PASI75 на нед 14; PASI90 на нед 50	40 В настоящее время в ремиссии		PASI = 0	На коже дежурные бляшки	1,2
Разовое введение ЦЗП / введение только индукционной дозы											
9	58	30	Циклоспорин 5 мг / кг (400 мг) со снижением 12 нед, Метотрексат 15 мг п / к 1 раз / нед 5 недель	24,2	400 мг / 2 нед 2 недели (одно введение)	PASI50 на нед 3; PASI75 на нед 6; PASI90 на нед 8	28	Циклоспорин 5 мг / кг (400 мг) со снижением 18 нед	PASI = 0 PASI50 на 10-й день	Последний осмотр 06.07.2020, кожный процесс в ремиссии, циклоспорин 300 мг в сутки.	0
10	49	22	Фототерапия (СФТ № 25)	18	200 мг / 2 нед 6 недель (пациентка самостоятельно отменила ЦЗП)	PASI = 10,2 на нед 6	16	Фототерапия (СФТ № 10) Ремиссия – 1 г.	PASI = 7,8	Один раз в год получает фототерапию, процесс ограниченный.	4,9

Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и средне-тяжелыми формами псориаза

А. А. Хотко¹, М. Ю. Помазанова¹, Я. В. Козырь²

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Псориаз – один из наиболее распространенных хронических рецидивирующих дерматозов, который не ограничивается поражением кожи, приводя к нарушению функций разных органокомплексов. В статье представлены результаты анализа историй болезни пациентов Клинического кожно-венерологического диспансера Минздрава Краснодарского края со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и сопутствующей кардиологической патологией. В статье представлены данные 70 историй болезней пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, анализ которых показывает клиническую и практическую значимость коморбидности псориаза. Из анализа можно сделать вывод о прямой взаимосвязи между тяжестью течения кожного патологического процесса и усугублением кардиологического диагноза. Чем выше степень тяжести псориаза, тем выше риск развития острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и другой кардиологической патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diseases of cardiovascular system in patients with severe and moderate-severe forms of psoriasis

A. A. Hotko¹, M. Yu. Pomazanova¹, Y. V. Kozyr²

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Psoriasis is one of the most common chronic recurrent dermatoses, which is not limited to skin lesions, leading to a violation of the functions of various body organ systems. The article presents the results of the analysis of the medical histories of patients of Clinical dermatovenerologic dispensary (Krasnodar Region of Russia) with moderate-severe and severe forms of psoriasis and concomitant cardiological pathology. The article presents data from 70 case histories of patients with moderate to severe psoriasis, the analysis of which shows the clinical and practical significance of comorbidity of psoriasis. From the analysis, we conclude that there is a direct relationship between the severity of the course of the cutaneous pathological process and the aggravation of the cardiological diagnosis. The higher the severity of psoriasis, the higher the risk of developing acute coronary syndrome, myocardial infarction and other cardiac pathology.

KEY WORDS: psoriasis, comorbidity, diseases of the cardiovascular system

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

В настоящее время коморбидность во врачебной практике – это повседневная клиническая практика, требующая анализа, изучения причин возникновения и эффективного лечения [1]. Коморбидность (лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь) – наличие дополнительных хронических заболеваний (транснозологическая коморбидность) или синдромов (транссиндромальная коморбидность), патогенез которых связан между собой у пациента вне зависимости от активности каждого из них [2, 3]. В практике врача-дерматолога наблюдается рост коморбидности нескольких болезней одновременно [4]. Зачастую сопутствующая патология осложняет течение основного заболевания, приводя к трудностям в назначаемой и проводимой терапии, а также к изменению течения клинической картины, сложности диагностического поиска [5].

Псориаз является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи со сложным патогенезом, состоящим из генетического компонента, им-

мунной дисфункции и влияния факторов окружающей среды [6, 7]. В основе заболевания лежат нарушение процесса кератинизации, а также воспалительные изменения в дерме в результате активации Т-лимфоцитов и продуцирования провоспалительных цитокинов. [6]. Актуальность проблем лечения псориаза продиктована прежде всего неуклонным ростом заболеваемости, увеличением удельного веса тяжелых, торпидных форм и выраженным негативным влиянием на качество жизни больных, связанным с потерей трудоспособности и ранней инвалидизацией [8].

Псориаз занимает ведущую позицию в структуре дерматологической заболеваемости, его доля достигает 15 % [9]. Распространение характеризуется повышением частоты случаев торпидных форм, резистентных к традиционной терапии, а также увеличением доли тяжелого псориаза, приводящего к значительному снижению качества жизни и возникновению множества

Таблица 1
Сердечно-сосудистая патология у пациентов со средней степенью тяжести течения псориаза

Год	Диагноз	Острый коронарный синдром, чел. (%)	Инфаркт миокарда, чел. (%)	Без изменения тяжести патологии, чел. (%)
2016		0	0	34 человека (100%)
2017		3 (16,66%)	0	31 (91,15%)
2018		4 (22,22%)	0	30 (88,23%)
2019		4 (22,22%)	1 (33,33%)	29 (85,29%)
2020		7 (38,88%)	2 (66,66%)	25 (73,52%)

Таблица 2
Сердечно-сосудистая патология у пациентов с тяжелыми формами псориаза

Год	Диагноз	Острый коронарный синдром, чел. (%)	Инфаркт миокарда, чел. (%)	Без изменения тяжести патологии, чел. (%)
2016		2 (9,09%)	1 (8,33%)	33 (91,66%)
2017		2 (9,09%)	1 (8,33%)	33 (91,66%)
2018		4 (18,18%)	2 (16,66%)	30 (83,33%)
2019		6 (27,27%)	3 (25,00%)	27 (75,00%)
2020 год		8 (36,36%)	5 (41,66%)	23 (63,88%)

коморбидностей [10]. У больных псориазом чаще, чем у других, встречаются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Больные тяжелыми формами псориаза имеют повышенные показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией [11, 12]. Больные псориазом старше 60 лет имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний даже при условии контроля факторов риска (ожирение, злоупотребление алкоголем, курение) [13]. Это позволяет предположить, что псориаз может быть независимым фактором риска преждевременно формирующихся сердечно-сосудистых патологий [14].

Возникновение кардиоваскулярной патологии у больных псориазом связывают с хроническим системным Т-хелперным (Th) 1-лимфоцит-опосредованным воспалением. При псориазе также образуются провоспалительные цитокины, такие как TNF- α и интерлейкины (IL)-6, -16. Факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом являются ожирение, дислипидемия, сахарный диабет [15]. Чем выше тяжесть течения кожного процесса, тем выше показатель заболеваемости другими сопутствующими заболеваниями. Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориазе возникает в результате выработки Th1-лимфоцитами таких цитокинов, как TNF- α и IL-6, а также повышения С-реактивного белка и активации тромбоцитов. Эти факторы имеют важную роль в раз-

витии атеросклероза и развитии инфаркта миокарда. Это делает данную проблему крайне актуальной для изучения и обсуждения [16].

Материалы и методы

В ходе ретроспективного анализа данных историй болезни 170 больных псориазом, находившихся на стационарном лечении в Клиническом кожно-венерологическом диспансере Минздрава Краснодарского края ежегодно с 2016 по 2020 год, было отобрано 70 историй болезни с ишемической болезнью сердца в анамнезе. Средний возраст пациентов, имевших проявления псориаза, составил $57,5 \pm 12,5$ года. Для удобства изучения пациенты были разделены на две группы. Первая группа составила 36 человек с тяжелым течением дерматоза до начала терапии, индекс PASI < 20. Во второй группе, состоящей из 34 больных со средней степенью тяжести течения дерматоза, индекс PASI > 50 до начала лечения.

Всем пациентам во время госпитализации была в полном объеме оказана квалифицированная медицинская помощь, по необходимости проведены электрокардиография, Эхо-КГ и осмотр профильного специалиста (терапевта, кардиолога и других).

Результаты

В группе больных (34 человека) со средней степенью тяжести течения псориаза в течение 5 лет наблюдения было выявлено: у 18 (52,94%) человек – острый коронарный синдром, у 13 (38,23%) человек не было выявлено изменений за указанный период времени и только у 3 (8,82%) пациентов развился инфаркт миокарда. Этапность развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов со средней степенью тяжести течения псориаза представлена в *таблице 1*.

Среди больных с тяжелыми формами псориаза (36 человек) в течение 5 лет наблюдения у 22 (61,11%) развился острый коронарный синдром, у 12 (33,33%) – инфаркт миокарда и только у 2 (5,56%) – тяжесть сопутствующей патологии осталась неизменной со временем. Этапность развития сердечно-сосудистой патологии с тяжелыми формами псориаза представлена в *таблице 2*.

Обсуждение

Данный анализ указывает на клиническую и прогностическую значимость сердечно-сосудистой патологии у больных псориазом. Также степень тяжести течения дерматоза и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии имеют взаимосвязь.

Наличие кардиоваскулярной патологии играет важную роль у пациентов тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза, оказывает влияние на качество жизни пациента и влияет на проводимую терапию.

Основываясь на анализе историй болезни, проведенном в Клиническом кожно-венерологическом диспансере Минздрава Краснодарского края, можно сделать вывод

об актуальности изучения факторов развития кардиоваскулярной патологии у больных хроническими дерматозами. Изучение общих механизмов развития хронических дерматозов и заболеваний сердечно-сосудистой системы, выявление общих факторов риска может способствовать как более эффективному лечению больных с заболеваниями кожи и улучшению их качества жизни, так и уменьшению риска развития у них сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости мультидисциплинарного подхода и дополнительного тщательного обследования больных псориазом врачами других специальностей с целью ранней диагностики и своевременной коррекции сопутствующей патологии.

Наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний и в первую очередь кардиоваскулярной патологии играет важную роль в течении основного заболевания, качестве жизни пациента, его трудоспособности, социальной адаптации и влияет на назначаемое лечение и длительность жизни.

Список литературы / References

- Поровский Я. В., Тетенов Ф. Ф. Коморбидность во врачебной практике. Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 4 (94).
Porovsky Ya. V., Tetenev F. F. Comorbidity in medical practice. Siberian Medical Review. 2015. No. 4 (94).
- Круглова Л. С., Львов А. Н., Каграманова А. В., Князев О. В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2019. № 6. 47 (6): 568–578.
Kruglova L. S., Lvov A. N., Kagramanova A. V., Knyazev O. V. Psoriasis and inflammatory bowel diseases: pathways of pathogenesis and the choice of genetically engineered drugs (literature review). Almanac of Clinical Medicine. 2019. No. 6. 47 (6): 568–578.
- Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориазическая болезнь. М.: МДВ; 2014. 264 с.
Potekaev N. N., Kruglova L. S. Psoriatic disease. M.: MDV; 2014. 264 p.
- Абрагамович О. О., Фаюра О. П., Абрагамович У. О. Коморбидность: современный взгляд на проблему; классификация (сообщение первое). Львовский клинический вестник. 2015; № 4 (12): 56–64.
Abrahamovich O. O., Fayura O. P., Abrahamovich U. O. Comorbidity: a modern view of the problem; classification (first message). Lviv clinical bulletin. 2015; No. 4 (12): 56–64.
- Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, Shin DB, Attor R, Troxel AB, Gelfand JM. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. JAMA Dermatol. 2013; 149 (10): 1173–9.
- Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Глузмин М. И., Кохан М. М., Круглова Л. С., Руднева Н. С., Олисова О. Ю., Соколовский Е. В., Хобейш М. М. Цертолизумаб пегол: новые возможности терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (5): 50–57.
Kubanov A. A., Bakulev A. L., Gluzmin M. I., Kokhan M. M., Kruglova L. S., Rudneva N. S., Olssova O. Yu., Sokolovsky E. V., Hobeish M. M. Certolizumab pegol: new treatment options for moderate to severe psoriasis vulgaris. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2019; 95 (5): 50–57.
- Пузырев В. П. Генетические основы коморбидности у человека. Генетика. 2015. Том 51. № 4. С. 491–502.
V. P. Puzyrev Genetic bases of comorbidity in humans. Genetics. 2015. Volume 51. No. 4. P. 491–502.
- Круглова Л. С., Понич Е. С., Осина А. В., Грязева Н. В. Анализ эффективности различных схем применения метотрексата. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017; 13 (3): 662–668.
Kruglova L. S., Ponich E. S., Osina A. V., Gryazeva N. V. Analysis of the effectiveness of various schemes of methotrexate use. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2017; 13 (3): 662–668.
- Ryan C., Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. Dermatol. Clin. 2015; 33 (1): 41–55.
- Донцова Е. В., Олисова О. Ю., Круглова Л. С. Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности. Медицинский Алфавит. Дерматология. 2019. № 7. (382), Т. 1. С. 34–39.
Dontsova E. V., Olssova O. Yu., Kruglova L. S. Psoriasis and metabolic syndrome: mechanisms of comorbidity. Medical Alphabet. Dermatology. 2019. No. 7. (382), V 1. 3. 34–39.
- Мурашкин Н. Н., Круглова Л. С., Коваленко Ю. А., и соавт. Коморбидности псориаза в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; том 19; № 6. С. 460–468.
Murashkin N. N., Kruglova L. S., Kovalenko Yu. A., et al. Comorbidity of psoriasis in childhood. Questions of modern pediatrics. 2020: volume 19; No. 6. P. 460–468.
- Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. Arch Dermatol. 2007 Dec; 143 (12): 1493–9.
- Круглова Л. С., Понич Е. С. Дифференцированное применение фототерапии при псориазе. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015. № 6. С. 41–47.
Kruglova L. S., Ponich E. S. Differentiated use of phototherapy for psoriasis. Physiotherapy, balneology and rehabilitation. 2015. No. 6. P. 41–47.
- Абдулганиева Д. И., Бакулев А. Л., Белоусова Е. А., и соавт. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018; 12 (3): 4–18.
Abdulganieva D. I., Bakulev A. L., Belousova E. A., et al. Draft interdisciplinary recommendations on diagnostics, methods for assessing the degree of activity, therapeutic efficacy and the use of genetically engineered biological drugs in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). Modern rheumatology. 2018; 12 (3): 4–18.
- Кубанова А. А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 1. С. 35–47.
Kubanov A. A. Immune mechanisms of psoriasis. New strategies for biological therapy. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2010. No. 1. P. 35–47.
- Дворянкова Е. В., Шевченко А. О., Шевченко О. П., Новосельцев М. В., Орлова О. В., Гинзбург Л. М. Эффективность и безопасность симвастина у больных с распространенным псориазом. Дальневосточный вестник дерматовенерологии, косметологии и пластической хирургии. 2010. № 1 (7). С. 22–26.
Dvoryankova E. V., Shevchenko A. O., Shevchenko O. P., Novoseltsev M. V., Orlova O. V., Ginzburg L. M. The efficacy and safety of simvastatin in patients with advanced psoriasis. Far Eastern Bulletin of Dermatovenereology, Cosmetology and Plastic Surgery. 2010. No. 1 (7). P. 22–26.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Хотко Алес Асланчеринович, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

Помазанова Марина Юрьевна, зав. женским стационарным отделением¹. E-mail: mmm-marusa-mmm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-5319

Козыр Яна Викторовна, клинический ординатор². E-mail: yana.kozyr96@gmail.ru. ORCID: 0000-0001-9880-0417

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

Автор для переписки: Помазанова Марина Юрьевна.
E-mail: mmm-marusa-mmm@mail.ru.

About authors

Hotko Alkes A., PhD Med, deputy chief medical officer¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

Pomazanova Marina Yu, head of Women's Inpatient Dept¹. E-mail: mmm-marusa-mmm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-5319

Kozyr Yana V., clinical resident². E-mail: yana.kozyr96@gmail.ru. ORCID: 0000-0001-9880-0417

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Pomazanova Marina Yu.
E-mail: mmm-marusa-mmm@mail.ru.

Для цитирования: Хотко А. А., Помазанова М. Ю., Козыр Я. В. Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза. Медицинский алфавит. 2021; (9): 21–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-21-23>

For citation: Hotko A. A., Pomazanova M. Yu., Kozyr Y. V. Diseases of cardiovascular system in patients with severe and moderate-severe forms of psoriasis. Medical alphabet. 2021; (9): 21–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-21-23>



Роль матричных металлопротеиназ в воспалении при акне: патогенез, диагностика, лечение, прогноз

А. Р. Назаренко¹, Н. Н. Потеев¹, А. Н. Львов¹, Н. Л. Клячко², А. Г. Мажуга^{2,3}

¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», Москва

РЕЗЮМЕ

Современные терапевтические взгляды на патогенез акне свидетельствуют о роли перманентного воспаления и расширяют арсенал лекарственных средств и комбинированных методик, необходимых для успешного лечения этого хронического кожного заболевания. Сложный процесс иммунного воспаления при акне с участием провоспалительных цитокинов обусловлен взаимодействием триггерных факторов и факторов врожденного иммунитета. Установлено, что *C. acnes* способны взаимодействовать с маркерами врожденного иммунитета, такими как Толл-подобные и протеазактивируемые рецепторы. На основании детального анализа литературы в поисковых системах PubMed, eLibrary.ru, CyberLeninka установлено, что одна из ключевых ролей в воспалении при акне принадлежит матричным металлопротеиназам (ММП). Таким образом, *C. acnes* принимают участие во многих процессах в патогенезе акне, включая воспаление, гиперкератоз и гиперпродукцию себума, что обуславливает необходимость его эрадикации и является важным компонентом комплексной терапии. Препарат миноциклин (Минолексин) является высокоэффективным для лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне, включая схему низких доз, и включен в европейские рекомендации по лечению. Миноциклин считается наиболее мощным ингибитором ММП, обладает выраженным противовоспалительным эффектом и высоким уровнем липофильности, быстро проникает через липидный слой бактерии и интенсивно кумулируется в сальных железах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, средняя степень тяжести, тяжелая степень тяжести, широкополосный импульсный свет, миноциклин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of matrix metalloproteinases in acne inflammation: pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis

A. R. Nazarenko¹, N. N. Potekhaev¹, A. N. Lvov¹, N. L. Klyachko², A. G. Majouga^{2,3}

¹Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

²Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

³Russian University of Chemical Technology n.a. D. I. Mendeleev, Moscow, Russia

SUMMARY

Modern therapeutic views on the pathogenesis of acne indicate the role of permanent inflammation and expand the arsenal of medicines and combined techniques necessary for the successful treatment of this chronic skin disease. The complex process of immune inflammation in acne with the participation of pro-inflammatory cytokines is due to the interaction of trigger factors and factors of innate immunity. It was found that *C. acnes* is able to interact with markers of increased immunity, such as Toll-like and protease-activated receptors. Based on a detailed analysis of the literature in search systems like PubMed, eLibrary.ru, CyberLeninka, it was found that one of the key roles in inflammation in acne belongs to matrix metalloproteinases. Thus, *C. acnes* are involved in many processes in the pathogenesis of acne, including inflammation, hyperkeratosis and hyperproduction of sebum, which necessitates its eradication and is an important component of complex therapy. Minocycline (Minolexin) is a highly effective drug for the treatment of moderate to severe forms of acne, including a low-dose regimen, and is included in the European Treatment Guidelines. Minocycline is considered the most powerful inhibitor of MMP, has a pronounced anti-inflammatory effect and a high level of lipophilicity, quickly penetrates the lipid layer of the bacterium and intensively accumulates in the sebaceous glands.

KEY WORDS: acne, moderate severity, severe severity, broadband pulsed light, minocycline.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность исследования

Акне (вульгарные угри, угревая болезнь) – хроническое заболевание, проявляющееся комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов и наиболее часто встречающееся у большинства людей в возрасте от 12 до 25 лет [1]. Заболевание сопровождается значительными психологическими нагрузками, снижает качество жизни больных, а в некоторых случаях может быть причиной более тяжелых психических расстройств [2]. В основе патогенеза акне лежат четыре фактора: гипертрофия сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, микробная колонизация и воспаление [3, 4]. Ведущим звеном в развитии акне является наследственно обусловленная гиперандрогения, которая может проявляться в виде абсо-

лютного увеличения продукции гормонов или повышенной чувствительностью рецепторов к андрогенам. Сложные патогенетические механизмы развития акне и различные клинические формы заболевания обуславливают многообразие предлагаемых к использованию методов лечения [5, 6]. На сегодняшний день развитие лазерных технологий позволяет получить эффективный патогенетически обоснованный способ лечения акне. За последние десятилетия лазерные устройства стали привычным инструментом в лечении широкого спектра кожных заболеваний, в том числе акне [7]. Реализация эффекта осуществляется за счет взаимодействия синего света 405 нм с порфиринами, производимыми *C. acnes*, и красного света 650 нм, оказываю-

щего выраженный противовоспалительный эффект. Любой фотобиологический процесс начинается с поглощения энергии света определенным хромофором. Хромофор имеет определенный спектр (диапазон) поглощения. После поглощения кванта света хромофор переходит из стабильного состояния в возбужденное. Человеческая кожа содержит множество хромофоров, некоторые из которых являются фотодинамически активными, другие – пассивными [8]. Грамположительные микроаэрофильные бактерии *C. acnes* играют значимую роль в патогенезе акне [9]. Частью нормального процесса метаболизма *C. acnes* является способность производить порфирины, в основном протопорфирин и копропорфирин, являющиеся фотосенсибилизаторами [10]. Фотосенсибилизаторы обладают общей чертой – способностью поглощать световую энергию и использовать ее для осуществления химических реакций в клетках и тканях организма. Возбуждение порфиринов при поглощении света приводит к образованию синглетного кислорода и активных радикалов [11]. Бактериальная чувствительность к свету становится выше с укорочением длины волны, при этом существует второй пик поглощения при 415 нм, соответствующий копропорфину III, преобладающему порфиру, производимому *C. acnes* [12]. Для достижения максимального эффекта процесса фотоинактивации бактерий необходимо контролировать комплекс параметров, таких как концентрация фотонов и температура, при которой осуществляется химическая реакция. Использование данной методики в качестве монотерапии или комбинации с классическими методами лечения акне дает возможность получить простой, неинвазивный вариант терапии. Однако существует необходимость в проведении длительных рандомизированных исследований [13]. Следует отметить, что одна из ключевых ролей в воспалении при акне принадлежит матричному металлопротеиназам (ММП). ММП участвуют в разрушении межклеточного матрикса, усиливают повреждения сально-волосяного фолликула и способствуют, таким образом, распространению воспалительного кожного процесса [14].

ММП активируют антимикробные белки-продефензины, миграцию макрофагов и лимфоцитов, проницаемость сосудов, а также регулируют активность воспалительных медиаторов-цитокинов и хемокинов. И наконец ММП необходимы на стадии ремоделирования, потому что именно они растворяют грануляционную ткань и, как следствие, свежие рубцы [15]. Среди ММП наибольшей регуляторной активностью обладают ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-13 [16]. Таким образом, современные данные о патогенезе акне свидетельствуют о воспалительной природе данного дерматоза и объясняют механизм действия некоторых препаратов, применяемых для их терапии. Длительное время базовыми препаратами для лечения акне средней и тяжелой степени тяжести у большинства пациентов остаются антибиотики системного и наружного применения. Они оказывают бактериостатическое действие в отношении *C. acnes* за счет ингибирования синтеза бактериальных белков. Эти препараты наиболее эффективны в воспалительной стадии угревой болезни.

Механизм их противовоспалительного действия заключается в подавлении *C. acnes*, уменьшении концентрации свободных жирных кислот в кожном сале, ингибировании хемотаксиса нейтрофилов и ингибировании провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ [17].

В последнее десятилетие в мировой дерматологии обсуждается концепция субантимикробного действия (САД) тетрациклинов. Ответ на вопрос, почему тетрациклины являются базисными антибиотиками при лечении акне, кроется в воздействии на патофизиологические механизмы развития данного дерматоза. Считается, что субантимикробная доза, например доксициклина составляет 20 мг дважды в день в течение 3 месяцев, а антимикробная доза – 100 мг в день в течение 14 дней [18]. Препараты в минимальных дозах не оказывают побочного действия, но обладают мощной противовоспалительной активностью.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что САД доксициклина снижает содержание биомаркеров системного воспаления, в том числе тканево-деструктивной протеиназы-металлопротеиназы-9, провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и острофазового С-реактивного белка [19]. Металлопротеиназы, особенно ММП-8, ММП-13 и ММП-9, способны вызывать распад коллагена как в тканях, так и в базальной мембране и играют роль в эмбриогенезе, заживлении ран, при ревматоидном артрите, опухолевых процессах [20]. Тетрациклины в низкой дозе (САД) были эффективны в снижении заболеваемости острым инфарктом миокарда, в отличие от других антибиотиков, потому что только тетрациклины представляют уникальные неантимикробные механизмы воздействия (особенно ингибирование металлопротеиназ, а также способность подавлять воспалительные медиаторы, в том числе цитокины, простагландин, оксид азота и активные формы кислорода) [21]. Препараты также обладают ангиопротекторным действием и способны подавлять рост сосудов, вызванный опухолями и воспалительными процессами.

Материал и методы

В работе проводилась оценка эффективности и безопасности применения миноциклина в суточной дозировке 50 мг и фототерапия широкополосным импульсным светом. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 45 лет, установленный диагноз «акне средней и тяжелой степени тяжести», отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, высокая комплаентность.

Под наблюдением находилось 66 пациентов (45 женщин и 21 мужчина) с акне средней и тяжелой степени тяжести. Средний возраст составил $24,6 \pm 2,5$ года. Длительность заболевания $5,7 \pm 2,3$ года. На момент обращения диагностировались следующие клинические формы акне: средней степени тяжести акне – 47 (72%) пациент, тяжелой степени тяжести акне диагностировались у 19 (28%) пациентов. В анамнезе при предшествующих обострениях (предшествующих периоду наблюдения в течение 3 лет) большинство – 41 (60%) пациент получал системную терапию препаратом доксициклин

200 мг в сутки в течение месяца (63 %), доксициклин в комбинации с топической терапией фиксированной комбинацией адапалена с БПО (35 %).

Для изучения эффективности препарата Минолексин® в составе терапевтического комплекса пациенты были распределены в зависимости от назначенного лечения на две группы, сопоставимые по клинико-анамнестическим данным: первую ($n = 34$) – со средней формой акне и вторую ($n = 32$) – с тяжелой формой акне. Внутри групп пациенты были разделены на подгруппы. Подгруппа А получала комбинированную терапию препаратом Минолексин® и фототерапию широкополосным импульсным светом. Подгруппа В получала стандартную терапию препаратом доксициклин и наружным препаратом из группы ретиноидов. Подгруппа А получала терапию препаратом Минолексин® в дозировке 50 мг раз в день в течение 10 недель и фототерапию широкополосным импульсным светом раз в 2 недели курсом 4–6 процедур. Подгруппа В – только стандартную терапию, соответствующую степени тяжести.

Механизм действия препарата Минолексин® основан на антибактериальном и противовоспалительном эффекте. Минолексин® считается наиболее мощным ингибитором ММП, который относится к классу тетрациклиновых антибиотиков и подавляет активность ММП *in vivo* при менее высоких концентрациях препарата в крови по сравнению с теми, которые требуются для его антимикробного действия. Минолексин® активнее проникает в жировые фолликулы и подавляет рост *C. acnes*

быстрее, чем тетрациклин и эритромицин. Таким образом, подтверждаются данные отечественных и зарубежных ученых о том, что низкие дозы препарата Минолексин® являются высокоэффективными для лечения среднетяжелых и тяжелых форм *acne vulgaris* и включены в европейские рекомендации по лечению угревой болезни. Препарат обладает выраженным бактериостатическим эффектом и высоким уровнем липофильности, быстро проникает через липидный слой бактерий и интенсивно кумулируется в сальных железах.

Методы исследования включали определение шкалы глобального эстетического улучшения (шкала GAIS), дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), проведение определения уровня матриксных металлопротеиназ (ММП-1, -3, -9) в сыворотке крови. Оценка эффективности проводилась с учетом клинических и специальных методов исследования через 6 недель в сравнении с показателями до терапии в первой группе и через 10 недель во второй группе.

Цифровые данные клинических и специальных методов исследования заносились в таблицы Excel и обрабатывались с помощью программы Statistica 10 (MS Office Excel 2010). Значения количественных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде процентов. В случаях нормального распределения для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента.

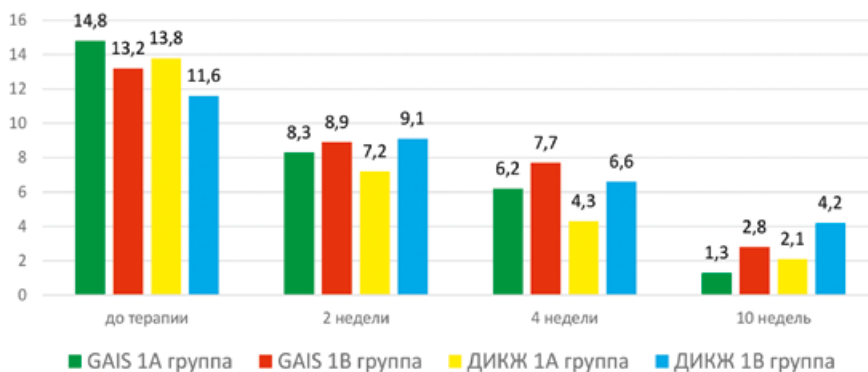


Рисунок 1. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов с акне с учетом GAIS и ДИКЖ ($p \leq 0,05$; t-критерий Стьюдента) в первой группе.

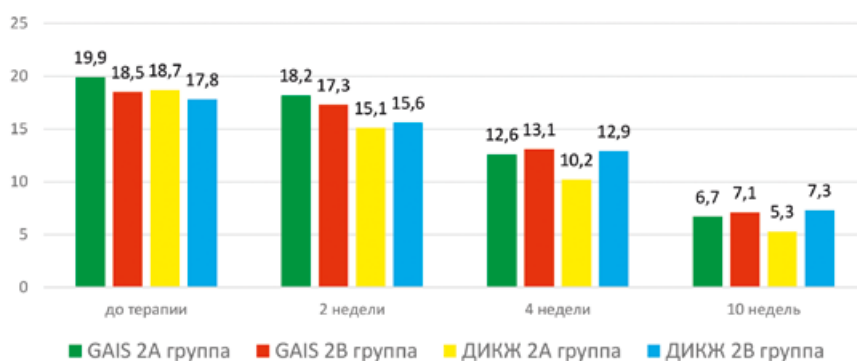


Рисунок 2. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов с акне с учетом GAIS и ДИКЖ ($p \leq 0,05$; t-критерий Стьюдента) во второй группе.

Результаты исследования

У пациентов со среднетяжелым течением акне до терапии шкала GAIS составила в группе 1А $14,8 \pm 1,4$, в группе 1В – $13,2 \pm 1,3$ балла; индекс ДИКЖ в группе 1А – $13,8 \pm 1,9$, в группе 1В – $11,6 \pm 2,5$ балла. После проведенного лечения шкала GAIS составила в группе 1А $1,3 \pm 0,3$, в группе 1В – $2,8 \pm 0,4$ балла; индекс ДИКЖ в группе 1А – $2,1 \pm 0,5$, в группе 1В – $4,2 \pm 0,3$ балла. Снижение шкалы GAIS в группах 1А и 1В было сопоставимо и составило 87,4 и 85,3 % соответственно. В то же время снижение индекса ДИКЖ было более значимо в группе пациентов, получающих Минолексин®, – 82,6 %, в группе 1В – 62,7 % (рис. 1).

У пациентов с тяжелым течением акне до терапии шкала GAIS составила в группе 2А $19,9 \pm 2,3$, в группе 2В – $18,5 \pm 2,6$ балла, индекс ДИКЖ в группе 2А – $18,7 \pm 1,4$, в группе 2В – $17,8 \pm 2,2$ балла. После проведенного комплексного лечения шкала GAIS составила в группе 2А $6,7 \pm 1,8$, в группе 2В – $7,1 \pm 2,2$ балла; индекс ДИКЖ в группе 2А – $5,3 \pm 1,9$, в груп-

пе 2В – $7,3 \pm 1,5$ балла. Снижение шкалы GAIS в группах 2А и 2В было сопоставимо и составило 77,4 и 75,3% соответственно. В то же время снижение индекса ДИКЖ было более значимо в группе пациентов, получающих Минолексин®, – 74,9%, в группе 2В – 58,9% (рис. 2).

Данные результатов определения уровня матричных металлопротеиназ (ММП-1,3,9) в сыворотке крови до и после лечения у пациентов с акне, получавших Минолексин®, представлены в *таблицах 1 и 2*. Активность ММП в образцах сыворотки определялась флуориметрическим методом с использованием флуоресцентного субстрата MCA-Pro-Ley-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH₂ (ICN Biomedicals, Calbiochem, США), представляемого производителем специфическим субстратом по отношению к ММП. Субстрат позволяет определять общую активность всех присутствующих ММП.

Полученные результаты проанализированы с использованием пакета программ Statistica 6.0. Определить среднее арифметическое (М), ошибку среднего (m); различия между группами оценить с помощью t-критерия Стьюдента и считать значимым при $p < 0,05$.

Оценивая в целом результаты курса терапии препаратом Минолексин, следует отметить высокую безопасность, о чем свидетельствовало отсутствие побочных эффектов.

Заключение

Современные тенденции, в том числе реализация парадигмы «Медицина 5-Р», подразумевают применение персонализированного подхода в лечении. Важным является понимание патогенетических и биохимических механизмов, лежащих в основе заболевания акне. Несмотря на то что металлопротеиназы являются известной группой ферментов, их биологические функции, механизм действия и клинко-диагностическое значение практически не изучены. До настоящего времени не исследована роль семейства ММП и их ингибиторов при различных патогенетических вариантах воспаления, не определена связь с белками острой фазы, не установлены особенности макро- и микроэлементного состава при острых и хронических заболеваниях. Анализ опыта зарубежных коллег позволяет сделать вывод, что достижение наиболее эффективных результатов должно быть результатом совместной работы междисциплинарной группы.

В плане системной терапии акне из антибактериальных препаратов перспективным можно считать миноциклин, наиболее часто назначаемый АБ при акне, который является полусинтетическим аналогом тетрациклина второго поколения. Миноциклин обладает широким спектром антибактериального действия, включающий и грамположительную, и грамотрицательную флору, в том числе штаммы, устойчивые к пенициллинам и цефалоспорином. Препарат имеет лучший, чем тетрациклины первого поколения, фармакокинетический профиль, и у него высокая биодоступность за счет липофильности. Миноциклин обладает противовоспалительным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и нейропротективным действиями. В результате высокой биодоступности миноциклина возможно использование более низких доз, что минимизирует

Таблица 1
Результаты матричных металлопротеиназ (ММП-1,-3,-9) в сыворотке крови у пациентов группы 1А после комплексного лечения препаратом Минолексин® и фототерапии широкополосным импульсным светом (p – t-критерий Уилкоксона)

Показатель (ММП)	До терапии	После терапии	Достоверность, р
Матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9; milliU/min	8955	1187	< 0,05

Таблица 2
Результаты матричных металлопротеиназ (ММП-1,-3,-9) в сыворотке крови у пациентов группы 1В после комплексного лечения препаратом Доксциклин (p – t-критерий Уилкоксона)

Параметры	До терапии	После терапии	Достоверность, р
Матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9; milliU/min	8832	3234	< 0,05

риск развития нарушений колониальной резистентности. Дальнейшее изучение звеньев патогенеза позволит установить особенности течения протеолитических процессов при различных патогенетических вариантах воспаления и послужит важным этапом как с научной, так и практической точек зрения.

Выводы

Оценивая в целом результаты исследования комплексного лечения пациентов с акне, включающего применение препарата Минолексин®, можно отметить эффективность (клинко-лабораторную эффективность препарата) и безопасность (отсутствие побочных эффектов в исследуемой группе пациентов). Воздействие на *S. acnes*, системный воспалительный ответ, уровень матричных металлопротеиназ позволяют получить клиническую эффективность. В группах, где пациенты получали препарат Минолексин®, отмечалось более значимое улучшение качества жизни.

С учетом вышесказанного, с целью повышения качества оказания специализированной медицинской помощи, пациентам с акне целесообразно и достоверно назначать комбинированную терапию препаратом Минолексин® в противовоспалительной дозе и фототерапию широкополосным импульсным светом. Использование предложенного комплексного способа лечения акне будет способствовать повышению эффективности проводимой терапии, улучшению качества жизни пациентов.

Список литературы / References

1. Акне и розацеа. Под редакцией Кругловой Л. С. 2021. 207 с. Acne and rosacea. Edited by L. S. Kruglova 2021. 207 p.
2. Горячкина М. В. Роль психоэмоциональных факторов в развитии акне. Дерматология. 2008. № 2. С. 8–12.
Goryachkina M. V. The role of psycho-emotional factors in the development of acne. Dermatology. 2008. No. 2. P. 8–12.
3. Акне и розацеа. Под ред. Н. Н. Потекаева. М., 2007. 216 с.
Acne and rosacea. Ed. N. N. Potekhaeva. M., 2007. 216 p.
4. Pang Y, He CD, Liu Y, Wang KB, Xiao T, Wang YK, Zhu H, Wei B, Zhao N, Jiang Y, Wei HC, Chen HD. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne risk in North East China. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Dec; 22 (12): 1445–51.
5. Круглова Л. С., Грязева Н. В., Талыбова А. М. Симптоматическое постакне: методы профилактики и терапии. Клиническая дерматология и косметология. 2020. 19 (5). С. 622–629.

- Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Talybova A.M. Post-acne symptom complex: methods of prevention and therapy. *Clinical dermatology and cosmetology*. 2020. 19 (5). P. 622–629.
6. Strauss J. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. Vol. 56. P. 651–663.
 7. Geronemus R.G. Dermatologic laser surgery. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2002. No. 21. P. 107–128.
 8. König K., Ruck A., Schneckenburger H. Fluorescence detection and photodynamic activity of endogenous protoporphyrin in human skin. *Opt. Eng.* 1992. No. 31. P. 1470–1474.
 9. Holland K.T., Aldana O., Bojar R.A. Propionibacterium acnes and acne. *Dermatology*. 1998. No. 196. P. 67–68.
 10. Ashkenazi H., Malik Z., Harth Y., Nitzan Y. Eradication of Propionibacterium acnes by its endogenous porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003. No. 35. P. 17–24.
 11. Manyak M.J. Photodynamic therapy: present concepts and future applications. *Cancer*. J. 1990. No. 3. P. 104–109.
 12. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing in diabetic mice / H.T. Whelan, E.V. Buchman, A. Dhokalia [et al.]. *J. Clin. Laser. Med. Surg.* 2003. No. 21. P. 67–74.
 13. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J. EADV* 2018. No. 2 (suppl. 1). P. 1–29.
 14. Beyot C., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Leccia M.T., Del Giudice P., Dreno B. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (3): 271–8.
 15. Parks WC, Wilson CL, López-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004 Aug; 4 (8): 617–29.
 16. Ganceviciene R., Bohm M., Fimmel S., Zouboulis C.C. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1 (3): 170–6.
 17. Leyden J.J., Del Rosso J.Q. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamics perspectives. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011; 4 (2): 40–7.
 18. Engebretson S.P., Hey-Hadavi J. Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: a pilot study. *Pharmacol Res* 2011; 64 (6): 624–629.
 19. Skidmore R., Kovach R., Walker C. et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003; 139 (4): 459–464.
 20. Gu Y., Walker C., Ryan M.E. et al. Non-antibacterial tetracycline formulations: clinical applications in dentistry and medicine. *J Oral Microbiol* 2012; 4: 10.3402/jom.v4i0.19227.
 21. Golub L.M., Greenwald R.A., Thompson R.W. Tetracycline use and risk of acute myocardial infarction. *JAMA* 1999; 282: 1997–1998.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Назаренко Алина Руслановна, аспирант III года обучения отдела клинической дерматовенерологии и косметологии¹, E-mail: anazarenko@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8848-5011

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., проф., директор¹, ORCID: 0000-0002-9331-7714

Львов Андрей Николаевич, рук. отдела клинической дерматовенерологии и косметологии¹, ORCID: 0000-0002-3875-4030

Клячко Наталья Львовна, д.х.н., проф. химического факультета, зам. директора НОЦ по нанотехнологиям², ORCID: 0000-0002-9357-8236

Мажуга Александр Георгиевич, д.х.н., проф. РАН, зав. лабораторией тканеспецифических лигандов химического факультета², ректор³, ORCID: 0000-0002-5184-5551

About authors

Nazarenko Alina R., 3rd year postgraduate student of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology Dept¹, ORCID: 0000-0001-8848-5011

Potekaev Nikolay N., DM Sci, prof., director¹, ORCID: 0000-0002-9331-7714

Lvov Andrey N., head of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology Dept¹, ORCID: 0000-0002-3875-4030

Klyachko Natalia L. Dr Chem Sci, prof. at Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, deputy director of REC for Nanotechnology², ORCID: 0000-0002-9357-8236

Mazhuga Alexander G. Dr Chem Sci, prof. of Russian Academy of Sciences, head of Laboratory of Tissue-Specific Ligands at Faculty of Chemistry², rector³, ORCID: 0000-0002-5184-5551

¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», Москва

Автор для переписки: Назаренко Алина Руслановна. E-mail: anazarenko@mail.ru

¹Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

²Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

³Russian University of Chemical Technology n.a. D.I. Mendeleev, Moscow, Russia

Corresponding author: Nazarenko Alina R. E-mail: anazarenko@mail.ru

Для цитирования: Назаренко А.Р., Потекаев Н.Н., Львов А.Н., Клячко Н.Л., Мажуга А.Г. Роль матричных металлопротеиназ в воспалении при акне: патогенез, диагностика, лечение, прогноз. *Медицинский алфавит*. 2021; (9): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-24-28>

For citation: Nazarenko A.R., Potekaev N.N., Lvov A.N., Klyachko N.L., Majouga A.G. Role of matrix metalloproteinases in acne inflammation: pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis. *Medical alphabet*. 2021; (9): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-24-28>



Минолексин® компании АВБА РУС – единственный представитель молекулы миноциклин в России¹

По данным Кокрановской библиотеки проведено 39 клинических исследований по применению миноциклина у пациентов с акне, в которых принимали участие 6013 человек. Миноциклин одобрен FDA и включен в клинические рекомендации по лечению акне в Европе, Америке, Китае, странах Азии и Африки^{2,3,4,5}. Он оказывает антибактериальное, противовоспалительное, антиоксидантное, антиапоптотическое действие, ингибирует активацию и пролиферацию иммунных клеток (нейтрофилов, Т-клеток, моноцитов, макрофагов)⁶. Миноциклин ингибирует матриксные металлопротеиназы-1,3,9 и предотвращает развитие симптомокомплекса постакне^{7,8}.

Он оказывает антибактериальный эффект в биопленках. Липофильность миноциклина превышает липофильность доксициклина в 5 раз⁹.

Низкая резистентность флоры к миноциклину формируется благодаря высокой липофильности молекулы, короткому сроку ее применения в России^{9,10,11}. Отсутствует перекрестная резистентность с другими тетрациклинами¹².

Миноциклин, обладая высокой биодоступностью, может применяться в низких дозировках, что снижает риск развития нежелательных явлений особенно со стороны желудочно-кишечного и урогенитального трактов¹³.

Ссылки

1. ГЛАС
2. Guidelines of care for the management of acne vulgaris// J Am Acad Dermatol. 2016 May;74(5):945–73
3. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne// Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology. 2012. 26 (Suppl. 1) 1–29
4. FDA <https://search.usa.gov/search?query=minocycline&affiliate=fda1>
5. Acne Group. Combination of Traditional and Western Medicine Dermatology; Acne Group, Chinese Society of Dermatology; Acne Group, Chinese Dermatologist Association; Acne Group, Dermatology Committee, Chinese Non-government Medical Institutions Association, Chinese Guidelines for the Management of Acne Vulgaris: 2019 Update# The version of Guidelines in Chinese has been published in the Journal of Clinical Dermatology, 2019, 48(9):583–588.
6. N Garrido-Mesa, A Zarzuelo, and J Gálvez, Minocycline: far beyond an antibiotic, Br J Pharmacol. 2013 May; 169(2): 337–352.
7. Berkin O, Ulgen et al. The Role of Minocycline in Ischemia-Reperfusion Injury: A Comprehensive Review of an Old Drug with New Implications. Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery. 2011. 6. 000–000
8. J. J. Chang et al. Minocycline and matrix metalloproteinase inhibition in acute intracerebral hemorrhage: a pilot study. European journal of neurology. 20 September 2017; <https://doi.org/10.1111/ene.13403>
9. Hilary Baldwin MD. Oral Antibiotic Treatment Options for Acne Vulgaris. J Clin Aesthet Dermatol. 2020 Sep; 13(9): 26–32.
10. Kabir Sardana et al. Cross-sectional Pilot Study of Antibiotic Resistance in Propionibacterium Acnes Strains in Indian Acne Patients Using 16S-RNA Polymerase Chain Reaction: A Comparison Among Treatment Modalities Including Antibiotics, Benzoyl Peroxide, and Isotretinoin// Indian J Dermatol. 2016 Jan-Feb; 61(1): 45–52.
11. Eman Alkhawaja et al. Antibiotic resistant Cutibacterium acnes among acne patients in Jordan: a cross sectional study. BMC Dermatology volume 20, Article number: 17 (2020)
12. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия – Глава 15 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ – 15.7 АНТИБИОТИКИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА – 15.7.9 Тетрациклины и некоторые другие антибиотики.
13. Круглова А.С., Грязева Н.В. Опыт применения миноциклина в дозе 50 мг и топической терапии у пациентов с вульгарным акне. Фарматека 2020, № 8.

Особенности ведения пациентов с себорейным дерматитом

Е. М. Маркелова

ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения Москвы», Москва

РЕЗЮМЕ

Себорейный дерматит (СД) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, связанное с изменением количественных и качественных характеристик состава кожного сала. Характеризуется СД появлением эритематозных бляшек с выраженным зудом и шелушением в областях с повышенным скоплением сальных желёз – на волосистой части головы, лице, верхней части туловища и в складках. Ввиду того что развитию СД способствует колонизация кожи липофильным дрожжевым грибом *Malassezia* spp., в лечении неосложненных простых форм СД применяют наружные противогрибковые и топические глюкокортикостероиды (ГКС). Также наряду с ГКС применяют и противовоспалительные средства нестероидного происхождения. Системная же терапия применяется при тяжелом течении себорейного дерматита и при лечении форм СД, резистентных к терапии наружными средствами. В лечении упорных и длительных форм СД применяют системные противогрибковые средства и системные ретиноиды, позволяющие на длительное время добиться регресса кожных высыпаний и значительно улучшить качество жизни пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: себорейный дерматит, *Malassezia* spp., наружная и системная терапия себорейного дерматита.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of management of patients with seborrheic dermatitis

E. M. Markelova

City Polyclinic No. 2, Moscow, Russia

SUMMARY

Seborrheic dermatitis (SD) is a chronic recurrent inflammatory skin disease caused by changes of quantitative and qualitative sebum characteristics. SD comes out by appearing of erythematous plaques with sense of itch and peeling skin in areas with high concentration of sebaceous glands: on the scalp, face, upper part of the body and in the folds of skin. Due to the fact that the development of the SD is promoted by the colonization of the skin with a lipophilic yeast fungus *Malassezia* spp., in the treatment of uncomplicated simple forms of the disease can be applied external antifungal medicines, topical glucocorticosteroids and anti-inflammatory drugs of non-steroidal origin. Systemic therapy is also used in severe course of seborrheic dermatitis and in the treatment of forms, resistant to external therapy. In the treatment of persistent and long-term forms of SD, systemic antifungal agents and systemic retinoids are used, which allow for a long time to achieve regression of skin rashes and significantly improve the quality of life of the patient.

KEY WORDS: seborrheic dermatitis, *Malassezia* spp., external and systemic therapy of seborrheic dermatitis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Себорейный дерматит (СД) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, проявляющееся эритематозными макулами и бляшками с различного рода шелушением и выраженным зудом. По подсчетам специалистов из США, около 30 миллионов граждан страдают различными формами СД, и ежегодно примерно 300 миллионов долларов тратится на топические безрецептурные препараты [1].

СД представляет собой воспалительную реакцию, как правило, развивающуюся на себорейных участках, таких как волосистая часть головы, лицо, грудь, спина, подмышечные впадины и паховые складки. Развивается СД в связи с резким увеличением темпов роста различных видов грибов рода *Malassezia*, причем преобладающими видами, вероятно, являются *M. restricta* и *M. globosa*. При этом на коже волосистой части головы наиболее распространен *M. restricta*, в то время как *M. globosa* – наиболее распространенный вид, локализующийся на груди и спине [2]. Особенности распространения данных видов грибов объясняются отличным содержанием липидов в структурах кожных покровов на различных участках тела.

Себорейный дерматит встречается среди всех групп населения независимо от возраста, этнической принадлежности и пола. Однако ряд ученых выделяют несколько пиков его развития у склонных к этому заболеванию пациентов:

первый период раннего детства (младенческий возраст от 2 недель до 12 месяцев), вторым возрастным пиком является период раннего зрелого возраста (мужчины от 21 до 35 лет, женщины от 20 до 35 лет), при этом у детей СД купируется самостоятельно, у взрослых же он зачастую переходит в хроническое состояние [2]. Кроме того, частота развития СД значительно выше у иммунокомпроментированных пациентов, имеющих в анамнезе иммунодефицитные состояния различного генеза, в том числе ВИЧ-инфекцию. Существует множество факторов, обуславливающих восприимчивость индивидуума к развитию заболевания, таких как пол, иммунный статус, определенный состав липидов, психоневрологические нарушения, факторы окружающей среды и т.д. [3].

В основе патофизиологии себорейного дерматита, на основании большинства источников, лежат следующие факторы: колонизация *Malassezia*, секреция себума сальными железами и чувствительность иммунной системы.

Основное значение в развитии СД играет увеличение секреции кожного себума сальными железами, которые широко распространены по всему кожному покрову. Исключение составляют области подошв и ладоней, при этом наибольшая концентрация *Malassezia* наблюдается на лице, спине и груди.

Липидная пленка на поверхности кожи состоит из липидов себоцитов и кератиноцитов, липиды кератиноцитов включены в слой рогового слоя, в то время как липиды себоцитов секретируются на поверхность кожи. Липидный же состав себума отличается по своему составу от структурных липидов кератиноцитов: липаза, секретируемая *Malassezia*, разрушает липиды как кератиноцитов, так и себума, что приводит к образованию свободных жирных кислот и перекисей липидов, которые активируют воспалительную реакцию. В дальнейшем *Malassezia* использует насыщенные жирные кислоты, продуктом жизнедеятельности являются ненасыщенные жирные кислоты. Одной из ненасыщенных жирных кислот является олеиновая кислота, которая в свою очередь обуславливает воспаление при СД. Считается, что чувствительность человека к этой раздражающей свободной жирной кислоте играет решающую роль в патогенезе заболевания [4]. Было установлено, что при применении олеиновой кислоты наружно у пациентов с СД в месте контакта наблюдается более обширное шелушение кожи, чем у пациентов, не имеющих склонности к СД, что демонстрирует повышенную чувствительность больных с СД к нарушению кожного барьера жирными кислотами.

В последнее время ученые значительно продвинулись в понимании развития СД как иммуноопосредованного заболевания. Считается, что грибки рода *Malassezia* вызывают созревание дендритных клеток с дальнейшим формированием инфламмасом, отвечающих за активацию воспалительного ответа, стимуляцию Th-2 и последующую секрецию различных цитокинов, включая IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , бета-дефенсины, IFN- γ , а также такие медиаторы воспаления, как оксид азота и гистамин, приводящие к бурной воспалительной реакции с нарушением кожного барьера [5].

Гистопатология себорейного дерматита весьма неспецифична и представлена обычно поверхностной периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами и гистиоцитами, акантозом, очаговым спонгиозом и паракератозом. Прогрессирование от острого к хроническому СД демонстрирует переход от спонгиоза к псориазiformной гиперплазии и развитию лимфоцитарного инфильтрата лихеноидного типа. Хроническое течение СД трудно отличить от псориаза по клиническим и патологическим проявлениям, но при этом расположение корок-чешуек ближе к фолликулу позволяет предположить наличие СД [2, 5].

Для себорейного дерматита характерны фолликулоцентрические папулы и бляшки бледно-розового цвета с мелкопластинчатым шелушением и образованием корок желтоватого цвета. СД может локализоваться на одном участке кожного покрова в местах, где действие сальных желез будет наиболее активно.

В настоящее время выделяют несколько клинических форм СД.

1. Простая форма СД (невоспалительный вариант СД) (*pityriasis capitis* или *sicca*): поражается волосистая часть головы (ВЧГ), область бороды и усов. Внезапное появление такого варианта СД может свидетельствовать о наличии иммуносупрессивных состояний (в том числе кожных проявлений ВИЧ-инфекции).
2. СД взрослых: поражается кожа волосистой части головы, лицо, грудь. На ВЧГ, лице и шее себорейный дерматит

симметричен и затрагивает центральную треть лица, включая скуловую область, переносицу, брови (особенно медиальную часть), ретроаурикулярную область и ушной канал, носогубные и крыловые складки.

3. Себорейный дерматит у детей обычно появляется на второй неделе жизни и длится в среднем от 4 до 6 месяцев; после 4 месяцев происходит снижение выработки кожного сала и его концентрация остается низкой вплоть до наступления пубертатного периода. Распространяется СД в основном в паховой области, кожных складках шеи, подмышечных впадинах, на лице и ВЧГ. Данная локализация известна как гнейс (чепчик новорожденного). У любого ребенка с распространенным СД необходимо проводить дифференциальную диагностику с псориазом и атопическим дерматитом (АтД) – при АтД подмышечная область обычно остается интактной. Также дифференциальная диагностика у детей должна проходить с гистиоцитозом X (болезнь Абта–Леттерера–Сиве), для которой характерны влажные эритематозные бляшки и петехии в области крупных кожных складок. Также описан себорейный дерматит у детей, трактуемый как десквамативная эритродермия, он проявляется как тяжелая и распространенная форма себорейного дерматита, вплоть до эритродермии. При этом наблюдаются такие симптомы, как лихорадка, анемия, рвота и диарея. Существует еще одна форма тяжелого течения СД у детей – болезнь Лейнера, связанная либо с дефицитом компонентов C3–C5 и нарушением функции фагоцитов, либо с наследственным вариантом течения данного заболевания [1, 2, 5].

Лечение себорейного дерматита фокусируется на устранении признаков заболевания, облегчении сопутствующих симптомов, таких как зуд, болезненность и дискомфорт, а также длительном поддержании стадии ремиссии.

Так как основным механизмом образования СД является рост и развитие грибов рода *Malassezia*, то наиболее часто используемыми средствами для лечения СД являются местные противогрибковые и противовоспалительные средства. Системная терапия СД применяется в случаях с тяжелым и распространенным поражением кожных покровов или же в случаях с длительными, не поддающимся лечению наружными средствами, себорейным дерматитом.

Лечение себорейного дерматита направлено не только на устранение клинических проявлений, но и на нормализацию микробиоты кожи человека.

Виды местного лечения

Поскольку грибки рода *Malassezia* играют ключевую роль в развитии СД, необходимо отметить, что именно местные противогрибковые препараты играют ключевую роль в лечении простых форм СД.

- 1) Препараты, производные имидазола, такие как кетоконазол, клотримазол и миконазол, играют ключевую роль в лечении простых форм СД. Их механизм действия основан на ингибировании синтеза эргостеролов, триглицеридов и фосфолипидов, необходимых для синтеза клеточной стенки грибов. Тербинафин оказывает прежде всего фунгицидное действие благодаря скваленэпоксидазе [6].

- 2) Следующая группа препаратов, используемых для местного применения, – глюкокортикостероиды (ГКС) разной степени активности, от низкой до умеренной. Наружные ГКС можно использовать отдельно или в комбинации с противогрибковыми средствами. [7]. Однако длительное использование ГКС не рекомендуется из-за их побочных эффектов, особенно в случаях поражения кожи области лица и шеи. В случае длительного применения ГКС существует риск развития таких нежелательных реакций, как появление телеангиоэктазий, гипертрихоза, атрофии кожи и развития периорального дерматита.
- 3) Наряду с ГКС применяют и противовоспалительные средства нестероидного происхождения. Побочные эффекты данной группы обычно заключаются только в кратковременном чувстве покалывания, зуда и жжения в области, обработанной препаратом, и временной эритеме.
 - а) *Климбазол* представляет собой имидазольное гетероциклическое органическое соединение, обладающее противогрибковой активностью. Механизм действия основан на влиянии на липидный состав мембраны белка и замедлении процессов синтеза эргостерола по аналогии с производными имидазола препаратами [8].
 - б) *Пироктоноламин* – этаноламинная соль гидроксамовой кислоты, производная пироктона, которая служит гидроксипиридоновым антимикотическим агентом. Пироктоноламин оказывает противогрибковое действие, механизм которого основан на проникновении через клеточную мембрану грибов рода *Malassezia*. При этом внутри клетки препарат создает комплексы с ионами железа, что в конечном итоге, препятствуя энергетическому обмену в митохондриях, замедляет рост и размножение грибов [3].
 - в) *Циклопироксоламин 1%* (крем, шампунь и гель) – противогрибковое средство, механизм действия которого включает ингибирование металлзависимых ферментов внутри грибковой клетки [3].
 - д) *Бисаболл* – моноциклический сесквитерпеновый спирт, подавляющий высвобождение реактивных полиморфно-ядерных нейтрофилов человека и, как следствие, подавление образования активных форм кислорода (АФК), что вызывает выраженный противовоспалительный эффект [3].
 - е) *Глициретиновая кислота* (основной ингредиент черной солодки) может считаться эффективным средством в лечении СД за счет выраженного минералокортикоидного, антимикробного и противовоспалительного действия [9, 10].
- 4) Возможно применение в лечении СД различных кератолитических местных средств, таких как каменноугольная смола (продукт коксования каменного угля – существуют данные о возможном канцерогенном эффекте каменноугольной смолы, поскольку среди прочих компонентов в составе содержится вещество под названием бензапирен – одним из самых сильных канцерогенов), салициловая кислота, сульфид селена, сульфациламид натрия, глюконат (сукцинат) лития [5]
- 5) Топические ингибиторы кальциневрина – группа нестероидных средств с противовоспалительным и иммуно-

супрессивным действием. Представителями этого класса препаратов являются такролимус и пимекролимус. Механизм действия основывается на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, что приводит к невозможности дефосфорилирования и транслокации ядерного фактора активированных Т-клеток, необходимых для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов (таких как IL-2, INF γ , IL-4, IL-5, IL-10, TNF- α , GM-CSF) [11, 12].

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) обладают немногочисленными побочными эффектами (такими как жжение и покалывание в месте нанесения); ТИК можно использовать для длительного применения на лице и интертригинозных областях. При этом довольно продолжительное использование ТИК не вызывает атрофии кожи, образования стрий, гипопигментаций в области нанесения препарата. Однако ТИК обладают выраженной противовоспалительной активностью, сходной с сильными ГКС [13].

Системная терапия применяется при тяжелом течении себорейного дерматита и при лечении форм СД, резистентных к терапии наружными средствами [14].

Системные противогрибковые средства, такие как итраконазол, тербинафин и флуконазол.

1. *Итраконазол* – наиболее распространенный пероральный препарат для лечения тяжелого СД. Профиль его назначения связан с хорошей терапевтической активностью и достаточно безопасным профилем. В результате исследований группа ученых в составе Ghodsi *et al.* установила уменьшение симптомов СД и снижение частоты рецидивов по сравнению с плацебо до 93,8%. Клиническое улучшение наблюдалось к концу второй недели лечения при использовании дозы 200 мг в день [15].
2. *Тербинафин* – антимикотический препарат, обладающий противогрибковым и противовоспалительным свойствами. Данное средство может использоваться местно или перорально. При пероральном применении тербинафин применяется ежедневно в дозировке 250 мг, обычно в течение 4–6 недель или 12 дней в месяц непрерывно в течение 3 месяцев.
3. *Флуконазол* – производное бистриазола широкого спектра действия, подавляющее дерматофиты, дрожжи и диморфные грибы. Применяется по 50 мг в сутки в течение 2 недель или по 150–300 мг в неделю в течение 2–4 недель [16].

Применение системных ретиноидов в лечении себорейного дерматита

Применение изотретиноина перорально является препаратом выбора при тяжелых формах акне. Тем не менее на основании того, что препарат существенно снижает секрецию себума и стимулирует базальный апоптоз себоцитов, его можно рекомендовать к применению для лечения упорных форм себорейного дерматита [17]. Эффективность применения изотретиноина в лечении СД практически не изучалась в рандомизированных клинических испытаниях. Однако одно исследование показало уменьшение размера салльных желез на 51% и снижение производства кожного сала на 64%. В другом исследовании, в котором у большинства пациентов

СД средней и тяжелой степени было отмечено, что скорость выработки кожного сала значительно снижалась в группе, получавшей низкие дозы изотретиноина (например, 10 мг через день) [18, 19]. Следовательно, пероральное лечение низкими дозами изотретиноина может рассматриваться как вариант лечения средней и тяжелой степени СД. При этом необходимо продолжать дальнейшее изучение препарата, чтобы использовать адекватную и безопасную дозу применения и доказать, что лежащий в основе молекулярный механизм действия препарата будет в такой же степени эффективен при лечении СД, как и при лечении акне.

Применение фототерапии для лечения СД

С давних пор наблюдалось, что состояние пациентов с СД улучшается при воздействии естественного солнечного света. На основании этого были проведены различные исследования, в которых применялось лечение с использованием селективной ультрафиолетовой фототерапии [20, 21]. Считается, что именно узкополосная фототерапия UVB длиной волны 311 нм оказывает избирательное действие на иммунитет кожи, вызывает апоптоз Т-клеток, снижает пролиферативную активность клеток. D. Pikhnammer и соавт. (2000 год), активно изучавшие применение УФВ 311 нм, отметили, что у пациентов, которые проводили процедуры с использованием лампы в среднем три раза в неделю со средней кумулятивной дозой 9,8 Дж/см², клиническая эффективность тяжелых форм СБ была достигнута максимум за 8 недель [22, 23].

В настоящее время существует множество методов лечения себорейного дерматита, большинство из которых направлено на предотвращение множественной колонизации дрожжевого грибка *Malassezia* [24]. Исходя из этого, тактика лечения должна быть надлежаще продумана и индивидуально подобрана в зависимости от индивидуальных особенностей каждого пациента с учетом степени активности СД, тяжести течения, возраста пациента, а также по наличию коморбидных патологий, которые зачастую встречаются у пациентов с различными дерматозами, в том числе и при себорейном дерматите [25, 26].

Список литературы / References

1. Bickers D. R., Lim H. W., Margolis D., Weinstock M. A., Goodman C., Faulkner E. et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 55. P. 490–500.
2. Jonas A., Adalsteinsson, Shivani Kaushik, Sonal Muzumdar, Emma Guttman-Yassky, Jonathan Ungar. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Experimental Dermatology* Volume 29, Issue 5, 03 March 2020, p. 481–489.
3. Borda L.J., Perper M., Keri J.E. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. *J. Dermatolog Treat.* 2019; 30 (2): 158–169. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1473554>
4. Полонская А. С., Шатохина Е. А., Круглова Л. С. Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020; 19 (4): 451–458. <https://doi.org/10.17116/klinderm202019041451>

5. Polonskaya A. S., Shatikhina E. A., Kuglova L. S. Seborrheic dermatitis: modern ideas about the etiology, pathogenesis and approaches to treatment. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2020; 19 (4): 451–458. <https://doi.org/10.17116/klinderm202019041451> (in Russian)
6. Dan Tucker, Sadiya Masood. Seborrheic Dermatitis In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Oct 3.
7. Okkon EO, Verbeek JH, Ruotsalainen JH, Ojo OA, Bakhoya VN (2015) Topical antifungals for seborrheic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev* (4): 1–229
8. Л. С. Круглова, Д. В. Федоров, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева, А. Б. Яковлев. Актуальные рекомендации по применению многокомпонентного препарата в дерматологии. *Медицинский алфавит.* 2019. Т. 2. № 26 (401). С. 67–72. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26\(401\)-67-72](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-67-72)
9. L. S. Kuglova, D. V. Fedorov, A. G. Stenko, N. V. Gryazeva, A. B. Yakovlev. Current recommendations for the use of a multicomponent drug in dermatology. *Medical Alphabet.* 2019. Vol. 2. No. 26 (401). pp. 67–72. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26\(401\)-67-72](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-67-72) (in Russian)
10. Schmidt-Rose T, Braren S, Folster H, Hillemann T, Oltrogge B, et al. (2011) Efficacy of a piroctone olamine/climbazole shampoo in comparison with a zinc pyrithione shampoo in subjects with moderate to severe dandruff. *Int J Cosmet Sci* 33(3): 276–282.
11. Goldust M, Rezaee E, Raghifar R, Hemayat S (2013) Treatment of seborrheic dermatitis: the efficiency of sertaconazole 2% cream vs itraconazole 0.03% cream. *Ann Parasitol* 59 (2): 73–77.
12. Lebwohl M, Plott T (2004) Safety and efficacy of ciclopirox 1% shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp in the US population: results of a double-blind, vehicle-controlled trial. *Int J Dermatol* 43(Suppl1): 17–20.
13. Sugita T, Tajima M, Tsuboku H, Tsuboi R, Nishikawa A. A new calcineurin inhibitor, pimecrolimus, inhibits the growth of *Malassezia* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50 (8): 2897–2898. <https://doi.org/10.1128/AAC.00687-06>
14. Borda L.J., Wikramanayake T.C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Invest Dermatol.* 2015; 3 (2): 10. <https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000019>
15. Болотная Л. А. Возможности такролимуса в лечении больных хроническими дерматозами. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии.* 2012; 2 (42): 27–32.
16. Bolotnaya L. A. Capabilities of tacrolimus in the treatment of patients with chronic dermatoses. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology.* 2012; 2 (42): 27–32 (in Russian)
17. Sébastien Menzinger, Emmanuel Laffitte. Dermite séborrhéique: manifestations cliniques et prise en charge. *Rev Med Suisse* 2011; volume 7. 752–758.
18. Ghodsi SZ, Abbas Z, Abedeni R. Efficacy of Oral Itraconazole in the Treatment and Relapse Prevention of Moderate to Severe Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Clin Dermatol.* 2015; 16 (5): 431–437. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0133-9>
19. Cömert A, Bekiroglu N, Gürbüz O, Ergun T. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study. *Am J Clin Dermatol.* 2007; 8 (4): 235–238. <https://doi.org/10.2165/00128071-200708040-00005>
20. Gupta AK, Richardson M, Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28 (1): 16–26. <https://doi.org/10.1111/jdv.12197>
21. King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol.* 1982; 107 (5): 583–90.
22. De Souza Leão Kamamoto C, Sanudo A, Hassun KM, Bagatin E. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. *Int J Dermatol.* 2017; 56 (1): 80–85. <https://doi.org/10.1111/ijd.13408>
23. Dahl KB, Reymann F. Photochemotherapy in erythrodermic seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1977; 113 (9): 1295–6.
24. Давидович М. И. Опыт применения УФВ 311 нм в лечении себорейного дерматита. *Регулярные выпуски «РМЖ».* № 9 от 20.05.2015.
25. Davidovich M. I. Experience of using UVB 311 nm in the treatment of seborrheic dermatitis. *Regular issues of 'RMJ'.* No. 9 from 20.05.2015 (in Russian).
26. Pirkhammer D, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2000; 143 (5): 964–8.
27. Sigmundsdottir H., Johnston A., Gudjonsson J. E. et al. Narrowband-UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells. *Arch. Dermatol. Res.* 2005. Vol. 297, No. 1. P. 39–42.
28. Gambichler T, Breuckmann F, Boms S, Altmeyer P, Kreuter A. Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52 (4): 660–670. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.08.047>
29. Илешина Т. В. Себорейный дерматит. *Русский медицинский журнал.* 2004; 12 (5): 324–26.
30. Илешина Т. В. Seborrheic dermatitis. *Russian Medical Journal.* 2004; 12 (5): 324–26. (in Russian)
31. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegriaki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25 (1): 106–141.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторе

Маркелова Екатерина Максимовна, врач-дерматовенеролог, косметолог.
ORCID: 0000-0001-5937-606X

ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения Москвы», Москва

Для переписки: E-mail: genslerkatya@rambler.ru

About author

Markelova Ekaterina M., dermatovenerologist, cosmetologist.
ORCID: 0000-0001-5937-606X

City Polyclinic No. 2, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: genslerkatya@rambler.ru

Для цитирования: Маркелова Е. М. Особенности ведения пациентов с себорейным дерматитом. *Медицинский алфавит.* 2021; (9): 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-29-32>

For citation: Markelova E. M. Features of management of patients with seborrheic dermatitis. *Medical alphabet.* 2021; (9): 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-29-32>



Современные представления о методах коррекции стрий

М. А. Петрий, А. П. Талыбова, А. Г. Стенько

АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва.

РЕЗЮМЕ

Стрии представляют собой линейные участки кожной атрофии, проявляющиеся в местах наибольшего растяжения кожи. Их формирование – сложный многофакторный процесс, этиопатогенез которого еще не до конца изучен. Эстетическая коррекция стрий является актуальной проблемой современной дерматокосметологии ввиду их широкой распространенности и выраженного негативного влияния на качество жизни пациентов. В данной статье представлен обзор литературы, посвященный современным методам лечения стрий. Рассмотрены принципы воздействия различных методов лечения, их классификация и данные клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стрии, растяжки, линейная атрофия кожи, лазеротерапия, фракционный фототермолиз, абляционный лазер, PRP-терапия, топическое лечение стрий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of striae distensae: recent conceptions

M. A. Petriy, A. P. Talybova, A. G. Stenko

Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

SUMMARY

Stretch marks (striae distensae) are linear areas of cutaneous atrophy that appear in regions of greatest stretch of the skin. Their formation is a complex multifactorial process, its etiopathogenesis has not been fully understood yet. Aesthetic correction of stretch marks is an urgent problem of modern dermatocosmetology due to their widespread prevalence and pronounced negative impact on the patient's quality of life. The aim of this paper was to provide a review of the literature on current reported treatment options for stretch marks. The principles of the effect of various methods of treatment, their classification and data from clinical trials are considered.

KEY WORDS: stretch marks, striae distensae, linear skin atrophy, laser therapy, fractional photothermolysis, ablative laser, PRP-therapy, topical treatment of striae distensae.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Стрии (атрофии кожи полосовидные, *striae distensae*, *striae gravidarum*, растяжки) – линейные участки кожной атрофии, возникающие вследствие разрушения коллагеновых волокон дермы и фрагментации эластической соединительной ткани в местах наибольшего растяжения кожи. Частота встречаемости стрий варьирует в зависимости от исследуемой популяции от 11 до 88 %, причем у женщин растяжки наблюдаются в два раза чаще, чем у мужчин. По данным различных исследований, линейные атрофии наблюдаются у 90 % беременных женщин, 70 % девушек подросткового возраста, 40 % юношей, активно занимающихся спортом [1].

Риск образования стрий весьма высок у беременных женщин, особенно во II триместре беременности, что объясняется изменениями гормонального фона и механическим растяжением тканей в результате активного роста плода. Характерной локализацией линейных атрофий у беременных является кожа живота, груди, бедер и ягодиц [2].

Появление растяжек в подростковом возрасте и у спортсменов объясняется быстрым набором, а затем потерей веса, при этом немаловажную роль играет генетическая предрасположенность. Стрии у молодых людей обычно локализуются в области поясницы, коленей и наружных поверхностей бедер, у девушек – в области бедер и икр, а у спортсменов – в областях активного роста мышечной массы [1, 2]. Кроме того, стрии наблюдаются

при ожирении или кахексии, патологических состояниях, сопровождающихся гиперкотицизмом (синдром Кушинга), заболеваниях из группы наследственных патологий соединительной ткани, таких как синдром Марфана, а также как побочный эффект, связанный с использованием препаратов определенных фармакологических групп – системная или местная терапия кортикостероидами, терапия ингибиторами антиретровирусной протеазы (индинавир) [1, 2, 3].

Ключевым звеном патогенеза линейных атрофий является нарушение структуры соединительной ткани дермы, для которой характерно снижение синтеза фибробластами коллагена и эластина при сохранении способности продуцировать металлопротеазы (коллагеназу, эластазу, гиалуронидазу). Основная функция последних заключается в активном разрушении белков, участвующих в поддержании прочности кожи [4]. Такие изменения могут быть генетически детерминированы: к настоящему времени описано более 30 типов мутаций, приводящих к дисплазии соединительной ткани. Например, при синдроме Марфана и марфаноподобных заболеваниях нарушается экспрессия гена, кодирующего синтез фибриллина – белка, который в норме секретируется фибробластами во внеклеточный матрикс и включается в нерастворимые микрофибриллы, формирующие каркас для осаждения эластина [2, 5].

Кортикостероидные гормоны, продуцирующиеся надпочечниками в больших количествах при беременности, стрессе и эндокринопатиях (синдром Кушинга), активируют процессы катаболизма структурных белков кожи и приводят к дезорганизации эластиновых волокон в сосочковом слое дермы [2]. При этом нарушается синтез полисахаридных и гликопротеиновых цепей внутри фибробласта и созревание этих структур вне клетки, в результате чего прочные связи между волокнами не формируются. Наблюдаемое при беременности повышение уровня прогестерона также способствует уменьшению плотности и эластичности соединительной ткани. Кроме того, у беременных женщин, имеющих склонность к образованию стрий, регистрируется более низкое содержание релаксина, что увеличивает риск структурных повреждений эластических волокон при растяжении [1].

Таким образом, формирование стрий – сложный многофакторный процесс, патофизиологической основой которого является снижение резистентности кожи к растяжению, что обусловлено генетической предрасположенностью, гормональным дисбалансом и нарушением структуры соединительной ткани дермы с участием компонентов внеклеточного матрикса [2].

Клиническая картина линейных атрофий зависит от степени и характера растяжения, морфологических особенностей кожи, эндокринного фона и сопутствующей патологии. Стрии могут быть единичными и множественными, их цвет варьирует от яркого синюшно-багрового до белого с перламутровым оттенком, а размеры колеблются от 1 до 10 см в длину и от 1 до 6 мм в ширину. Рельеф кожи в области растяжек может иметь разную конфигурацию в зависимости от площади и глубины повреждения волокнистых структур дермы [4].

Формирование стрий происходит в несколько этапов. В начальной стадии развития (*stria rubra*) линейные атрофии имеют вид параллельных или радиально расходящихся полос красно-синюшного оттенка, незначительно возвышающихся либо располагающихся на одном уровне с окружающей кожей. При гистологическом исследовании на данном этапе наблюдается стойкое расширение сосудов и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация дермы, коллагеновые и эластические волокна верхней части сетчатого слоя лишены извитости, выявляется их очаговое утолщение и поперечные разрывы. Поврежденные волокнистые структуры окружены клеточными элементами, среди которых преобладают фибробласты, макрофаги и тучные клетки. Активация макрофагов и дегрануляция тучных клеток с высвобождением провоспалительных цитокинов и протеиназ приводит к разрушению фибриллина, эластина и коллагена, что обуславливает последующую реорганизацию структуры соединительной ткани [4].

Со временем клеточные элементы вытесняются новыми коллагеновыми волокнами, а количество сосудов уменьшается – происходит трансформация *stria rubra* в *stria alba*. Поврежденные участки кожи приобретают вид западающих очагов серо-белого цвета. При гистологичес-

ском исследовании выявляется истончение и уплощение эпидермиса и дермы, в папиллярном слое дермы обнаруживаются тонкие, плотноупакованные коллагеновые пучки, расположенные горизонтально и ориентированные параллельно слоям эпидермиса. На данном этапе гистологическое строение стрий приближается к строению физиологических рубцов [4].

Стрии представляют собой серьезный косметический дефект, оказывающий выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов. Учитывая их широкую распространенность, особенно у лиц молодого возраста, лечение данной патологии представляет актуальную проблему современной медицинской науки. При всем многообразии существующих на данный момент подходов к лечению стрий, ведущими критериями при выборе метода терапии являются высокая эффективность, низкая травматичность, приемлемый уровень безопасности.

Наилучшего терапевтического эффекта от фармакологических средств или физиотерапевтических процедур можно добиться при их применении в начальной стадии процесса, пока атрофическая рубцовая ткань еще не сформировалась. Таким образом, результаты лечения во многом зависят от вида стрий, сроков начала терапии и индивидуальных морфологических особенностей кожи [1, 6].

Существуют различные методы лечения, используемые для коррекции стрий: топические препараты и химические пилинги, введение в область стрий плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) и препаратов на основе коллагена, микродермабразия, микронидлинг, интенсивный импульсный свет, радиочастотный микроиглолчатый метод, карбокситерапия и лазеротерапия.

К местным терапевтическим агентам, которые используются для лечения и (или) профилактики стрий, относят трофоластин (*centella asiatica*), третиноин, ретиноевую, трихлоруксусную и гликолевую кислоты, силикон, пирфенидон, масло какао, оливковое, миндальное, кокосовое масла и биомасло [7].

Масла являются одними из наиболее часто применяемых топических агентов. Известно, что до 78 % женщин используют данные средства для предотвращения образования стрий во время беременности [8]. Считается, что ежедневное использование масел благоприятно сказывается на состоянии кожи благодаря их выраженному увлажняющему действию. Различные исследования продемонстрировали положительный эффект при использовании масел, аппликаций с силиконом, трофоластином, пирфенидоном, однако, ввиду малой выборки, их результаты не могут быть расценены однозначно [7].

Одним из препаратов, обладающих высокой эффективностью в лечении стрий, является топический третиноин. За счет высокого аффинитета к фибробластам применение местного третиноина стимулирует синтез коллагена I типа. Данный препарат может быть использован в лечении молодых растяжек или *striae rubrae*, однако его применение в терапии белых стрий не сопровождается выраженным эффектом. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании

Kang *et al.* приняли участие 22 пациента, которые были разделены на две группы. Пациентам первой (10 человек) группы наносили крем, содержащий третиноин 0,1 %, а пациентам второй (12 человек) – плацебо по схеме «раз в сутки в течение 24 недель». Через 6 месяцев у 80 % пациентов первой группы было отмечено значительное улучшение клинической картины, в то время как в контрольной группе (плацебо) аналогичный эффект наблюдался лишь у 8 % больных [9].

Химические пилинги, содержащие гликолевую и (или) трихлоруксусную кислоты, также могут быть использованы в лечении стрий. В исследовании Mazzarello *et al.* приняли участие 40 женщин, имеющих стрии различной давности. На пораженные участки одной половины тела наносилось средство, содержащее 70 % гликолевую кислоту, а на линейные атрофии другой половины – плацебо. Частота нанесения местных препаратов составляла раз в месяц в течение полугода. Использование кислотных пилингов, по сравнению с плацебо, способствовало уменьшению размеров линейных атрофий. Согласно результатам микроскопического исследования и спектрофотометрии, в *striae rubrae* снижалось содержание гемоглобина, а в *striae albae* повышалось содержание меланина [10]. Следует отметить, что при выборе данного метода лечения необходим корректный подбор дозы химического агента, так как ее превышение может привести к формированию плохо поддающихся лечению рубцов [1].

Несмотря на то что для лечения и профилактики стрий имеется широкий выбор местных препаратов, существует ограниченное количество научно обоснованных исследований, подтверждающих эффективность этих агентов. Согласно имеющимся данным, их эффективность не является высокой, а использование требует длительного периода времени. Следовательно, целесообразность применения данных средств в качестве монотерапии для профилактики и лечения линейных атрофий на данный момент вызывает сомнения [7].

Кристаллическая микродермабразия – метод коррекции стрий, в основе которого лежит механическое повреждение кожи кристаллами оксида алюминия. Данное воздействие приводит к инициации воспалительной реакции в дерме с выделением факторов транскрипции, цитокинов (ФНО- α , ИЛ- β), ММП-1, -3, -8 и проколлагена первого типа, что сопровождается активацией процессов регенерации и репарации. В исследовании Abdel-Latif *et al.* был продемонстрирован положительный эффект микродермабразии в коррекции красных и белых стрий, что подтверждалось данными иммуногистохимического исследования – повышением активности мРНК и проколлагена первого типа в областях, подвергшихся обработке, по сравнению с контролем. Так, 50 % пациентов (10 из 20) оценили результат лечения как «хороший и отличный» через 12 недель после проведения пяти процедур микродермабразии с интервалом в неделю. Остальные 50 % (10 из 20) пациентов оценили полученные результаты как «улучшение от легкого до умеренного». Авторы исследования отметили, что данный метод терапии показал наибольшую эффективность при коррекции *striae rubrae* [11].

PRP-терапия – метод лечения, основанный на интрадермальном введении плазмы, обогащенной тромбоцитами. Альфа-гранулы тромбоцитов содержат особые вещества белковой природы – факторы роста, выделение которых активирует метаболические процессы в экстрацеллюлярном матриксе, что способствует синтезу коллагена и эластина. Так, в исследовании Ibrahim *et al.* оценивались результаты лечения стрий с помощью PRP-терапии, микродермабразии и комбинации этих методов. Более значимое улучшение клинической картины отмечалось в группе PRP и ее комбинации с микродермабразией [12].

Одним из малоинвазивных методов лечения стрий является микроигльчатое воздействие (микронидлинг). Микроскопические иглы проникают до папиллярного слоя дермы; дозированная по глубине травматизация инициирует асептическое воспаление, что приводит к стимуляции регенеративных процессов. В исследовании Park *et al.* было показано, что курсовое лечение, включающее три процедуры микронидлинга с интервалом в месяц, достоверно улучшает структурные характеристики кожи и цвет пораженных областей. Побочные эффекты, наблюдавшиеся при использовании данной методики, включали болезненность, нестойкую эритему и точечные кровоизлияния в месте воздействия. Авторы отметили, что данные нежелательные явления проходили в течение нескольких дней и не требовали специального лечения [13].

Исследование Aust *et al.* продемонстрировало, что внутриочаговое введение препаратов на основе коллагена также может быть использовано для коррекции линейных атрофий. Двадцати двум пациенткам с растяжками была проведена однократная инъекция коллагена в амбулаторных условиях. Оценка результатов лечения проводилась спустя 6 месяцев после проведения процедуры. У всех пациенток, принявших участие в данном исследовании, отмечалось улучшение текстуры и тургора кожи, однако усилившаяся неоваскуляризация дермы не оказала влияния на цвет линейных атрофий. Гистологическое исследование подтвердило увеличение содержания коллагена I типа и эластина в дерме [14].

Карбокситерапия – метод лечения, основанный на подкожном введении углекислого газа, что приводит к улучшению микроциркуляции, повышению содержания оксигемоглобина, активации фибробластов и, таким образом, увеличению синтеза коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты. В исследовании Podgórna *et al.* при использовании данного метода был достигнут хороший эстетический эффект в виде уменьшения размеров стрий и повышения эластичности кожи. Авторы отметили, что нежелательные явления, наблюдающиеся при проведении процедуры, включают дискомфорт и (или) незначительные болезненные ощущения, а также риск образования гематом [15].

В последнее время для лечения атрофических изменений кожи успешно применяются неабляционные фракционные микроигльчатые радиочастотные аппараты (MNRF). Данная методика позволяет доставлять потоки высокой энергии в дерму и к более глубоким тканям,

не оказывая повреждающего воздействия на эпидермис. Из-за высокого сопротивления кожи электрическая энергия трансформируется в тепловую. Распространение тепловой энергии в дерме, помимо активации фибробластов, приводит к сокращению и частичной денатурации фибриллярной структуры коллагеновых волокон, что запускает процессы неоколлагеногенеза и неозластогенеза [1]. В лечении стрий используются все разновидности RF-аппаратов: монополярные, биполярные, трехполярные и мультиполярные. При работе с линейными атрофиями обычно требуется от 3 до 6 процедур с интервалом в месяц. Montesi *et al.* удалось добиться значимого улучшения структуры кожи в местах линейных атрофий после проведения нескольких сеансов биполярного RF-воздействия, что было подтверждено результатами гистологических и иммунохимических методов [16]. В ряде зарубежных исследований было продемонстрировано, что эффективность данного метода лечения улучшается при его сочетании с лазерами (PDL), PRP-терапией, магнитотерапией, световой ИК-терапией и топическими средствами [1].

IPL является высокоинтенсивным световым нелазерным методом воздействия, в основе которого лежит способность определенных веществ (целевых хромофоров) поглощать световые импульсы с длинами волн, находящимися в диапазоне от 515 до 1200 нм. По данным микроспектроскопии, через 2–4 недели после пяти процедур IPL отмечаются повышенная активность процессов апоптоза и репарации, увеличение содержания коллагена и эластина в дерме [17]. В исследовании М.А. Al-Dhalimi *et al.* сравнивалась эффективность IPL с разными длинами волн при коррекции *striae rubrae*. В ходе данной работы авторы продемонстрировали, что воздействие длиной волны 590 нм более значительно улучшает цвет и сокращает размеры красных стрий, чем воздействие длиной волны 650 нм [18].

На сегодняшний день лазеротерапия является наиболее эффективным направлением в коррекции линейных атрофий. Лазерные методики, используемые в лечении стрий, включают абляционные – фракционный CO₂ 10600 нм, фракционный Er: YAG 2940 нм, и неабляционные – фракционный лазер на эрбиевом стекле Er: YAG 1540 нм, диодный лазер 1450 нм, Nd: YAG 1064 нм, импульсный лазер на красителе 585 нм (PDL), эксимерный лазер 308 нм (XeCl), лазер на парах бромида меди 577 нм (Corper Vapor Laser – CVL). В основе лазеротерапии лежит воздействие на кожу светового потока определенной длины волны. Особенностью лазерного излучения является возможность его фокусировки в ограниченной области, что позволяет оказывать влияние на конкретные структуры и слои тканей, а также дозировать степень этого воздействия.

Существующие лазерные технологии принято разделять на два вида: абляционные и неабляционные. Поскольку целевым хромофором абляционных лазеров (CO₂ 10600 нм, Er: YAG 2940 нм) является вода, излучение с такими длинами волн активно поглощается водосодержащими структурами всех слоев кожи и прежде всего эпидермиса. Вследствие этого воздействие энергии

приводит к vaporизации (испарению) поверхностных клеток, а также нагреванию и ремоделированию более глубоких тканей [19]. Использование абляционных лазеров сопряжено с длительным периодом реабилитации, а также с появлением нежелательных реакций в виде эритемы, дисхромии и рубцевания. Для того чтобы минимизировать риск осложнений, был разработан метод фракционного фототермолиза, при котором лазер воздействует на ткани не сплошным лучом, а множеством микролучей, между которыми остаются участки неизменной кожи. Использование данного метода приводит к полному восстановлению ткани без рубцевания и серьезных побочных эффектов. В микротермальных тканевых зонах происходят очаговая денатурация коллагена и эпидермальный локальный некроз. Когда некротизированные массы удаляются из очагов повреждения, активизируются процессы регенерации и репарации кожи за счет усиления неоколлагеногенеза, ремоделирования волокнистых структур дермы и реэпителизации [20]. Таким образом, фракционный фототермолиз является эффективным и безопасным методом коррекции стрий с относительно коротким периодом реабилитации после процедур.

В исследовании Macedo *et al.* было показано, что фракционный CO₂ лазер 10064 нм может успешно использоваться в лечении стрий за счет стимуляции фибробластов и индукции дермального ремоделирования. Гистологически в результате данного воздействия увеличивается толщина эпидермиса и дермы, повышается иммунореактивность проколлагена первого типа [21]. Фракционный фототермолиз с применением CO₂-лазера оказывает более выраженный эффект при лечении сформированных стрий или *striae albae*, чем при *striae rubrae* [22]. Однако использование CO₂-лазера может сопровождаться нежелательными явлениями – эритемой, болевыми ощущениями после процедуры, образованием корок и нарушением пигментации, особенно в случае работы с более темными фототипами кожи IV–VI [23]. Стоит отметить, что при сравнении CO₂-лазера с неабляционным лазером на эрбиевом стекле, последний лучше переносился пациентами при аналогичной эффективности [23].

Абляционный лазер Er: YAG 2940 нм при использовании на средних параметрах показал высокую эффективность в виде уменьшения размеров стрий. Считается, что для достижения оптимального эффекта требуется в среднем от 6 до 8 процедур с интервалом 4 недели [24]. В сравнительном исследовании PDL и фракционного Er: YAG хорошие результаты в лечении линейных атрофий были получены при использовании обеих методик, однако удовлетворенность пациентов результатами терапии в группе фракционного Er: YAG оказалась выше [25].

Неабляционные лазеры используют как альтернативу абляционным. При данном типе воздействия энергия доставляется непосредственно к дерме, при этом эпидермис остается неповрежденным за счет активного охлаждения поверхности. В результате неабляцион-

ного лазерного воздействия наблюдается активация репаративных процессов в глубоких слоях кожи, благодаря чему происходит ремоделирование структуры дермы [26].

Хорошие результаты в коррекции линейных атрофий были получены при использовании лазера на эрбиевом стекле длиной волны 1540 нм при проведении 4–6 сеансов с интервалом от 1,0 до 1,5 месяца [27]. В исследовании Kim *et al.* у пациентов с III–IV фототипами кожи наблюдалось увеличение содержания коллагена и эластина в зоне коррекции стрий, однако восстановление пигмента в сформированных белых стриях было кратковременным [28]. К наиболее распространенным нежелательным эффектам, которые наблюдаются при использовании данной методики, относятся преходящая боль, отеки, эритема и нарушение пигментации [29].

Целевым хромофором импульсного лазера на красителе 585 нм (PDL) является гемоглобин, что делает его эффективным в лечении *striae rubrae* вследствие наличия в этой стадии стойко расширенных микрососудов. В исследование McDaniel *et al.* было включено 39 пациентов с красными стриями, локализованными в области живота, бедер и груди. В сравнении с контрольной группой у всех пациентов, которым проводилось лечение PDL-лазером, отмечалось значительное улучшение клинической картины линейных атрофий в виде уменьшения их размеров и побледнения очагов. Кроме того, при гистологическом исследовании наблюдалось увеличение продукции коллагена и эластина, причем чем выше была энергия воздействия, тем лучше был результат лечения [30]. В нескольких сравнительных исследованиях было показано, что применение PDL в коррекции молодых стрий обладает большей эффективностью, чем IPL [31]. Однако данный метод уступает фракционному CO₂- и Er: YAG-лазерам при работе с линейными атрофиями различной давности [22, 25]. При этом комбинация PDL- и CO₂-лазеров продемонстрировала лучшие результаты, чем при использовании каждого лазера в качестве монотерапии [32].

Эксимерный лазер считается наиболее подходящим для коррекции поздних стадий стрий (*striae albae*), так как, действуя в узком спектре UVB (308 нм), он увеличивает содержание пигмента в атрофичных тканях. В работе Alexiades-Armenakas *et al.* оценивали результаты лечения стрий эксимерным лазером 308 нм. В исследование был включен 31 пациент, в начале лечения процедуры проводились два раза в неделю, а затем – раз в 2 недели до достижения максимального количества сеансов (10) либо 75 %-ного улучшения по результатам колориметрии, либо 100 %-ной коррекции нарушения пигментации по данным визуального осмотра. К концу исследования было зарегистрировано значительное улучшение репигментации пораженных очагов по данным колориметрии в группе лечения, аналогичные данные получены по результатам визуального осмотра, однако к 6-му месяцу после лечения показатели вернулись к исходному уровню [33]. Исследование D. J. Goldberg *et al.* продемонстрировало клинически значимую ре-

пигментацию белых стрий после нескольких процедур с использованием эксимерного лазера. Авторы объяснили, что полученные результаты связаны с гиперплазией и гипертрофией меланоцитов при отсутствии структурных изменений кожи в областях лазерного воздействия [34]. Практически во всех исследованиях отмечается, что репигментация очагов носит нестойкий характер и требуются дополнительные процедуры для поддержания полученного результата [33, 34].

Nd: YAG-лазер длиной волны 1064 нм может воздействовать как на воду, так и на пигменты – меланин и гемоглобин. Это делает данный метод универсальным в лечении стрий. В исследовании Elsaie *et al.* авторы пришли к выводу, что при использовании Nd: YAG 1064 нм *striae rubrae* более чувствительны к воздействию сравнительно низкой энергии – 75 Дж/см², в то время как *striae albae* лучше поддаются коррекции при использовании более высоких параметров – 100 Дж/см² [35].

Лазер на парах бромида меди длиной волны 577 нм обладает большей селективностью в отношении гемоглобина по сравнению с PDL, поэтому возможность его применения при лечении *striae albae* не вызывает сомнений. Исследование Longo *et al.* продемонстрировало положительные результаты при использовании данной методики у женщин с II–III фототипами кожи: клиническое улучшение в виде репигментации очагов, уменьшения размеров и глубины стрий было выраженным у большинства пациентов, при этом достигнутый эффект сохранялся спустя 2 года после проведения курса процедур [36].

Ввиду небольшого количества современных исследований и их малой выборки единые рекомендации по ведению пациентов со стриями отсутствуют. Несмотря на то что на сегодняшний день существует большое количество методов и подходов к лечению линейных атрофий, ни один из них не является универсальным и не может обеспечить полного избавления от данного косметического дефекта. Выбор терапевтического воздействия в каждом отдельном случае должен рассматриваться исходя из анамнеза пациента, типа стрий, фототипа кожи и психологических потребностей пациента. Для достижения хорошего клинического эффекта требуется несколько сеансов процедур, а также комбинация различных видов терапевтического воздействия – топического лечения, инъекционных методик и аппаратных технологий.

Список литературы / References

1. Мантурова Н. Е., Круглова Л. С., Стенько А. Г. Рубцы кожи. ГЭОТАР-Медиа. 2021. 238 с.
Manturova N. E., Kruglova L. S., Stenko A. G. Skin scars. GEOTAR-Media. 2021. 238 s.
2. Строев Ю. И. Кожные стрии: новые представления о патогенезе и диагностической значимости старого симптома Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов Медицина: XXI век. 2008. № 10 (11). С. 50–55.
Stroyev Yu. I. Skin striae: new ideas about the pathogenesis and diagnostic significance of an old symptom Yu. I. Stroyev, L. P. Churilov Medicine: XXI century. 2008. No. 10 (11). P. 50–55.
3. Judge D. P., Dietz H. C. Marfan's syndrome. Lancet. 2005. v. 366. pp. 1965–1976.

4. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб.: ОАО «Искусство России», 2007. 224 с., 2007. Ozerskaya O.S. Skin scars and their dermatocosmetological correction. SPb.: JSC «Art of Russia», 2007. 224 p., 2007.
5. Pinkus H, Keech MK, Mehregan AH. Histopathology of striae distensae, with special reference to striae and wound healing in the Marfan syndrome. *Journal of Investigative Dermatology* 1966; 46: 283–92.
6. Куй-Беда О.В., Тищенко А.Л., Сергеева Н.С. Линейные атрофии и актуальные методы их устранения. Медицинский вестник МВД № 1 (86), 2017, с. 46–49. Kui-Beda O.V., Tishchenko A.L., Sergeeva N.S. Linear atrophies and current methods of their elimination «Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs» No. 1 (86), 2017, p. 46–49.
7. Ud-Din S, McGeorge D, Bayat A. Topical management of striae distensae (stretch marks): Prevention and therapy of striae rubrae and albae. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 211–22.
8. Brennan M, Young G, Devane D, et al. Topical preparations for preventing stretch marks in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
9. Kang S, Kim KJ, Griffiths CEM, et al. Topical Tretinoin (Retinoic Acid) Improves Early Stretch Marks. *Arch Dermatol.* 1996; 132 (5): 519–526.
10. Mazzarello V, Farace F, Ena P et al. A superficial texture analysis of 70% glycolic acid topical therapy and striae distensae. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2012; 129: 589e–90e.
11. Abdel-Latif AM, Elbendary AS. Treatment of striae distensae with microdermabrasion: A clinical and molecular study. *JEWDS* 2008; 5: 24–30.
12. Ibrahim ZAE-S, El-Tatawy RA, El-Samony MA, Ali DAM. Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striae distensae: clinical and histopathological study. *J Cosmet Dermatol.* 2015; 14 (4): 336–46.
13. Park KY, Kim HK, Kim SE, Kim BJ, Kim MN. Treatment of striae distensae using needling therapy: A pilot study. *Dermatol Surg.* 2012; 38: 1823–8.
14. Aust MC, Knobloch K, Vogt PM. Percutaneous collagen induction therapy as a novel therapeutic option for striae distensae. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 126: 219e–20e.
15. Podgórná K, Kołodziejczak A, Rotsztein H. Cutometric assessment of elasticity of skin with striae distensae following carboxytherapy. *J Cosmet Dermatol* 2018; 17: 1170–4.
16. Montesi G, Calvieri S, Balzani A, Gold MH. Bipolar radiofrequency in the treatment of dermatologic imperfections: Clinic pathological and immunohistochemical aspects. *J Drugs Dermatol.* 2007; 6: 890–6.
17. Bedewi AE, Khalafawy GE. The use of synchrotron infra-red microspectroscopy to demonstrate the effect of intense pulsed light on dermal fibroblasts. *J Cosmet Laser Ther.* 2013; 15: 305–9.
18. Al-Dhalimi MA, Abo Nasyria AA. A comparative study of the effectiveness of intense pulsed light wavelengths (650 nm vs 590 nm) in the treatment of striae distensae. *J Cosmet Laser Ther.* 2013; 15: 120–5.
19. Altschuler GB, Yaroslavsky I. Absorption Characteristics of Tissues as a Basis for the Optimal Wavelength Choice in Photodermatology. Burlington: Palomar Medical Technologies; 2004. p. 1–4.
20. Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW. Review of fractional photothermolysis: Treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1445–61.
21. Macedo OR, Bussade M, Salgado A, Ribeiro MM. Fractional photothermolysis for the treatment of striae distensae. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: AB204.
22. Nouri K, Romagosa R, Chartier T, Bowes L, Spencer JM. Comparison of the 585 nm pulse dye laser and the short pulsed CO2 laser in the treatment of striae distensae in skin types IV and VI. *Dermatol Surg.* 1999; 25: 368–70.
23. Yang YJ, Lee GY. Treatment of Striae distensae with nonablative fractional laser versus ablative CO (2) fractional laser: A randomized controlled trial. *Ann Dermatol* 2011; 23: 481–9.
24. Wanitphakdeedecha R. Treatment of striae distensae with variable square pulse Erbium: YAG laser resurfacing. *J Laser Health Acad* 2012; 1: S15.
25. Gauglitz GG, Reinholz M, Kaudewitz P, Schaubert J, Ruzicka T. Treatment of striae distensae using an ablative Erbium: YAG fractional laser versus a 585-nm pulsed-dye laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2014; 16: 117–9.
26. М.М. Карабут, Н.Д. Гладкова, Ф.И. Фельдштейн Фракционный лазерный фототермолиз в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор) *Соврем. технол. мед.* 2016. № 2. M.M. Karabut, N.D. Gladkova, F.I. Feldstein Fractional laser photothermolysis in the treatment of skin defects: possibilities and effectiveness (review) *Sovrem. technol. med.* 2016. No. 2.
27. de Angelis F, Kolesnikova L, Renato F, Liguori G. Fractional nonablative 1540-nm laser treatment of striae distensae in Fitzpatrick skin types II to IV: Clinical and histological results. *Aesthet Surg J.* 2011; 31: 411–9.
28. Kim H.S., Lee J.H., Park Y.M., Lee J.Y. Comparison of effectiveness of nonablative fractional laser versus ablative fractional laser in thyroidectomy scar prevention: a pilot study *J. Cosmet. Laser. Ther.* 2012; 14 (2): 89–93.
29. Malekzad F, Shakoei S, Ayatollahi A, Hejazi S. The safety and efficacy of the 1540nm non-ablative fractional XD probe of star lux 500 device in the treatment of striae alba: Before-after study. *J Lasers Med Sci.* 2014; 5: 194–8.
30. McDaniel DH, Ash K, Zukowski M. Treatment of stretch marks with the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Dermatol Surg.* 1996; 22: 332–7.
31. Shokeir H, El Bedewi A, Sayed S, El Khalafawy G. Efficacy of pulsed dye laser versus intense pulsed light in the treatment of striae distensae. *Dermatol Surg.* 2014; 40:632–40.
32. Naeini FF, Nikyar Z, Mokhtari F, Bahrami A. Comparison of the fractional CO2 laser and the combined use of a pulsed dye laser with fractional CO2 laser in striae alba treatment. *AdvBiomedRes.* 2014; 3: 184.
33. Alexiades-Armenakas MR, Bernstein LJ, Friedman PM, Geronemus RG. The safety and efficacy of the 308-nm excimer laser for pigment correction of hypopigmented scars and striae alba. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 955–60.
34. Goldberg DJ, Marmur ES, Schmults C, Hussain M, Phelps R. Histologic and ultrastructural analysis of ultraviolet B laser and light source treatment of leukoderma in striae distensae. *Dermatol Surg* 2005; 31: 385–7.
35. Elsaie ML, Hussein MS, Tawfik AA, Emam HM, Badawi MA, Fawzy MM, et al. Comparison of the effectiveness of two fluences using long-pulsed Nd: YAG laser in the treatment of striae distensae. Histological and morphometric evaluation. *J Lasers Med Sci.* 2016; 31:1845–53.
36. Longo L, Postiglione MG, Marangoni O, Melato M. Two-year follow-up results of copper bromide laser treatment of striae. *J Clin Laser Med Surg.* 2003; 21: 157–60.

Статья поступила / Received 24.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021
Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Петрий Марина Александровна, врач-дерматовенеролог, врач-косметолог.
E-mail: marina0301nikolaeva@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-2559-1719

А.П. Талыбова, к.м.н., врач-дерматовенеролог, врач-косметолог

А.Г. Стенько, д.м.н., зав. отделением дерматологии и косметологии.
E-mail: stenko1@rambler.ru. ORCID ID: 0000-0002-6686-4253

АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва.

Автор для переписки: Петрий Марина Александровна.
E-mail: marina0301nikolaeva@gmail.com.

Для цитирования: Петрий М.А., Талыбова А.П., Стенько А.Г. Современные представления о методах коррекции стрий. Медицинский алфавит. 2021; (9): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-33-38>

About authors

Petriy Marina A., dermatovenerologist, cosmetologist.
E-mail: marina0301nikolaeva@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-2559-1719

A. P. Talybova, PhD Med, dermatovenerologist, cosmetologist

A. G. Stenko, DM Sci, head of Dermatology and Cosmetology Dept.
E-mail: stenko1@rambler.ru. ORCID ID: 0000-0002-6686-4253

Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

Corresponding author: Petriy Marina A. E-mail: marina0301nikolaeva@gmail.com.

For citation: Petriy M.A., Talybova A.P., Stenko A.G. Treatment of striae distensae: recent conceptions. *Medical alphabet.* 2021; (9): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-33-38>



Эффективность и безопасность дупилумаба в комплексном лечении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом

Л. С. Круглова¹, Е. А. Шатохина¹, Н. С. Руднева²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, г. Тула

РЕЗЮМЕ

По современным представлениям, в патогенезе АД играет роль повышенное содержание в области кожных поражений интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-13, которые секретируются Т-хелперами второго типа, эозинофилами и другими иммунокомпетентными клетками. Генно-инженерный препарат Дупилумаб избирательно связывается с субъединицей IL-4Ra рецепторных комплексов для ИЛ-4 и ИЛ-13 и ингибирует сигнальную функцию этих цитокинов. Препарат одобрен для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым АД, у которых есть показания для системной терапии, независимо от применения местных кортикостероидов, с 6-летнего возраста. Эффективность и безопасность дупилумаба в лечении пациентов с атопическим дерматитом подтверждены результатами многочисленных клинических исследований.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 11 пациентов со средним и тяжелым течением АД в возрасте 18–48 лет. Все пациенты получали системное лечение препаратом дупилумаб, наружно использовали метилпреднизолона ацепонат (два раза в день на протяжении 4 первых недель, затем ингибитор кальциневрина два раза в день до конца периода наблюдения), эмолиенты (два раза в день). Начальная доза дупилумаба составила 600 мг (две инъекции по 300 мг в разные места для инъекций), далее по 300 мг каждые 2 недели.

Результаты исследования. Через 6 месяцев комплексной терапии у 73 % пациентов был достигнут IGA = 0/1. Индекс SCORAD через 6 месяцев снизился в среднем на 71,7 %. Среднее значение шкалы NRS через 6 месяцев снизилось на 63,2 %. Не было зарегистрировано нежелательных явлений, которые приводили бы к отмене препарата. У 2 (18,2 %) пациентов отмечался конъюнктивит.

Выводы. Отмечалось выраженное снижение интенсивности основных клинических симптомов (SCORAD), в том числе зуда (NRS), значительно снизилось проявления тревожности и депрессии (PROMIS).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атопический дерматит, дупилумаб, эффективность, SCORAD, PROMIS, NRS, безопасность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of dupilumab in complex treatment of patients with severe atopic dermatitis

L. S. Kruglova¹, E. A. Shatohina¹, N. S. Rudneva²

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Tula Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary, Tula, Russia

SUMMARY

The increased level of interleukins IL-4 and IL-13 in the area of skin lesions, which are secreted by type 2 T-helpers, eosinophils and other immunocompetent cells, plays a main role in the pathogenesis of AD according to modern concepts. The genetically engineered drug dupilumab selectively binds to the subunit of IL-4Ra receptor complexes for IL-4 and IL-13 and inhibits the signaling function of these cytokines. The drug is approved for the treatment of patients with moderate to severe AD who have indications for systemic therapy, regardless of the use of topical corticosteroids from 6 years age. The efficacy and safety of dupilumab in the treatment of patients with atopic dermatitis has been confirmed by the results of numerous clinical studies.

Material and methods. The study included 11 patients with moderate and severe AD at the age from 18 to 48 years. All patients received systemic treatment with dupilumab, topically used methylprednisolone aceponate (two times a day for the first 4 weeks, then a calcineurin inhibitor two times a day until the end of the observation period), emollients (two times a day). The initial dose of dupilumab was 600 mg (two injections of 300 mg at different injection sites), then 300 mg every 2 weeks.

Results. After 6 months of complex therapy 73 % of patients achieved IGA 0/1. The SCORAD index decreased by an average of 71.7 % after 6 months. The mean value of the NRS scale decreased by 63.2 %. There were no adverse events reported that would lead to drug withdrawal. Conjunctivitis was noted in 2 (18.2 %) patients.

Conclusion. There was a marked decrease in the intensity of the main clinical symptoms (SCORAD), including pruritus (NRS), a significant decrease in the manifestations of anxiety and depression (PROMIS).

KEY WORDS: atopic dermatitis, dupilumab, efficacy, SCORAD, PROMIS, NRS, safety.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность проблемы

Атопический дерматит (АД) – многофакторное заболевание, имеющее в основе генетическую предрасположенность к аллергии, сложные иммунные механизмы развития аллергического воспаления в органе-мишени коже. АД манифестирует преимущественно в раннем детском возрасте, однако с весьма высокой распространенностью встречается среди подростков 13–17 лет (24,6 %) и у взрослых (5 %) [1]. Согласно данным федерального статистического наблюдения, в 2018 году в Российской Федерации заболеваемость атопическим дерматитом составила 188,2 случая на 100 тыс. человек, а распространенность – 426,3 случая на 100 тыс. человек [2].

Как правило, АД возникает в детском возрасте и может сопровождаться симптомами пищевой аллергии, в дальнейшем заболевание протекает по нескольким сценариям:

Как правило, АД возникает в детском возрасте и может сопровождаться симптомами пищевой аллергии, в дальнейшем заболевание протекает по нескольким сценариям:

рецидивирующее течение АтД во взрослом периоде, исключение атопии (бронхиальная астма, аллергический ринит) с или без АтД, клиническое выздоровление. Тяжелый АтД у детей связан с повышенным риском развития бронхиальной астмы [3]. Развитие атопии с вовлечением других органов и систем получило название «атопический марш» [3].

АтД оказывает выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов. В то же время хронический и рецидивирующий характер заболевания отрицательно влияет на качество жизни семьи больного. Зуд, являющийся основным симптомом при АтД, ухудшает качество сна, влияет на психоэмоциональные аспекты, вызывает эмоциональные и поведенческие проблемы, пациенты часто ощущают тревожность, гнев, впадают в депрессию [4]. У детей и подростков отмечается снижение социальной адаптации, они более тревожны и уязвимы. Безусловно, качество сна – важнейший фактор функционирования адаптивных систем организма, а нарушение сна приводит к многочисленным нарушениям. В исследовании ISOLATE с включением 2002 пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД (1098 взрослых и 904 ребенка) было показано, что нарушение сна увеличивается с возрастом и утяжелением заболевания, при этом из-за обострений АтД пациенты со средней степенью тяжести не спят в среднем 33 ночи, пациенты с тяжелым АтД – 162 ночи в году [5].

Атопический дерматит у пациентов педиатрической группы ассоциируется с плохой успеваемостью и может негативно влиять на школьную жизнь. Около половины пациентов сообщают о влиянии на школьную жизнь, и 10% – о негативном влиянии на успеваемость в школе [5]. Социальные отношения и отношения между сверстниками принимают негативный характер: до 50% обеспокоены быть увиденными на публике, у 36% отмечается снижение уверенности в себе, более чем половина отмечают уныние и депрессию [5]. По данным исследований, среди подростков 13–19 лет вероятность ментальных расстройств выше у пациентов с АтД по сравнению с пациентами без АтД, причем более сильная корреляция отмечается у мальчиков, чем у девочек [6]. Таким образом, эмоциональное и социальное благополучие у детей с АтД значительно ниже, чем у детей без АтД, ввиду повышенной застенчивости и сниженной самооценки. Во взрослом периоде снижение качества жизни обусловлено постоянно рецидивирующим течением, зудом, психоэмоциональными факторами [4]. Важную роль играет ненадежность методов терапии, что обуславливает поиск более таргетных препаратов, позволяющих воздействовать на основные звенья патогенеза.

По современным представлениям, в патогенезе АтД играет роль повышенное содержание в области кожных поражений интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-13, которые секретируются Т-хелперами второго типа, эозинофилами и некоторыми другими клетками [7]. Цитокины запускают механизм положительной обратной связи, привлекая в очаги другие иммунокомпетентные клетки, которые продолжают синтезировать цитокины второго типа. Нарушение регуляции сигналов ведет к угнетению терминальной дифференцировки кератиноцитов, гиперплазии эпидермиса и подавлению экспрессии структурных белков эпидермиса, в частности филагтрина. При АтД показана корреляция между уровнем экспрессии цитокинов

второго типа и степенью тяжести [8]. Цитокиновые сигналы, опосредованные ИЛ-4 и ИЛ-13, вызывают воспаление за счет привлечения Т-клеток и эозинофилов, усиления миграции воспалительных клеток, активации тучных клеток [9, 10]. Вследствие подавления дифференцировки кератиноцитов и экспрессии белков эпидермиса нарушается барьерная функция кожи [11]. В дальнейшем перманентное воспаление и нарушение барьерной функции приводят к колонизации *S. aureus* и другими патогенными микроорганизмами. За счет стимуляции бактериальных адгезинов у *S. aureus* повышается способность к колонизации, кроме того, происходит подавление продукции антимикробных пептидов. Все это способствует присоединению вторичной инфекции [12].

Терапия пациентов с АтД требует комплексного подхода, при этом необходимо учитывать:

- степень тяжести АтД (SCORAD, EASI, DLQI);
- клинические симптомы атопии (персистирующий зуд, вторичные инфекции, сопутствующие атопические заболевания);
- сопутствующие соматические заболевания и психические расстройства;
- эффективность и безопасность метода, в том числе с учетом страхов пациента (стероидофобия);
- предыдущий опыт терапии АтД у пациента (недостаточная приверженность, неэффективность терапии, неудобство применения, высокие финансовые и временные затраты).

Современные клинические рекомендации по лечению больных АтД включают обязательное использование эмолентов (бережное очищение, восстановление барьерной функции, увлажнение), устранение триггерных факторов, образовательные программы и, в зависимости от степени тяжести и периода заболевания, активную или проактивную лекарственную (фото-) терапию. Для наружного лечения рекомендованы глюкокортикостероиды (класс активности зависит от степени тяжести), ингибиторы кальциневрина (для активной и проактивной терапии), антисептики или антибиотики (при признаках вторичного инфицирования). Для системной терапии АтД используют системные иммуносупрессивные методы: циклоспорин А, короткие курсы пероральных кортикостероидов, дупилумаб, фототерапию (УФВ длиной волны 311 нм, ПУВА-терапия). В актуальные рекомендации EADV и РОДВК по атопическому дерматиту включен новый генно-инженерный препарат для системной терапии блокирующий ключевые цитокины – ИЛ-4, ИЛ-13.

Дупилумаб – это полностью человеческое моноклональное антитело, действие которого направлено против субъединицы IL-4Rα рецепторов к ИЛ-4 и ИЛ-13. Сигнальная функция ИЛ-4 и ИЛ-13 осуществляется через два рецепторных комплекса: ИЛ-4 связывается только с рецептором первого типа, который состоит из субъединиц IL-4R α-цепи и γ-цепи, в то время как основной рецептор для ИЛ-13 – рецептор второго типа, который состоит из субъединиц IL-4Rα и IL-13Rα и способен взаимодействовать также и с ИЛ-41. Рецепторы первого и второго типов экспрессируются в разных клеточных популяциях. В-клетки, Т-клетки, моноциты, эозинофилы, фибробласты экспрессируют рецепторы первого типа; эпителиальные клетки, гладкомышечные

клетки, фибробласты, моноциты и активированные В-клетки – рецепторы второго типа. При связывании ИЛ-4 или ИЛ-13 с этими рецепторами запускается трансмембранная сигнальная система JAK-STAT, что приводит к каскадной экспрессии различных генов, в том числе кодирующих цитокины второго типа, TARC (CCL17) и другие хемокины [13].

Дупилумаб избирательно связывается с субъединицей IL-4R α рецепторных комплексов для ИЛ-4 и ИЛ-13 и ингибирует сигнальную функцию этих цитокинов. Взаимодействуя с рецепторной субъединицей IL-4R α , дупилумаб блокирует связывание ИЛ-4 с рецепторными комплексами обоих типов. Однако это не влияет на связывание ИЛ-13 с комплексами второго типа, а препятствует взаимодействию между субъединицами IL-13R α 1 и IL-4R α , а также каскадной активации генной транскрипции (рис. 1).

Данный препарат одобрен для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД, у которых есть показания для системной терапии независимо от применения местных кортикостероидов [13]. По показаниям АтД, препарат зарегистрирован для применения у взрослых и детей с 6-летнего возраста [14].

Эффективность и безопасность дупилумаба в лечении пациентов с атопическим дерматитом (взрослые, детский возраст) подтверждены результатами многочисленных клинических исследований [15–18]. В исследованиях была показана эффективность в отношении купирования как клинических симптомов дерматоза, так и зуда, а также улучшения качества ночного сна и симптомов тревоги и депрессии на основании изменения оценки тревоги и депрессии по шкале PROMIS. При этом частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с плацебо [18].

Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов [14]:

- начальная доза – 600 мг (две инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно.

Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов в возрасте 6–17 лет:

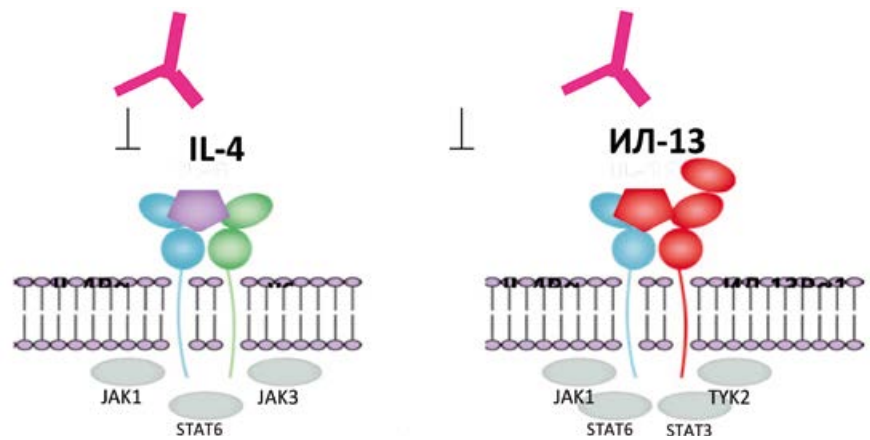


Рисунок 1. Механизм действия дупилумаба.

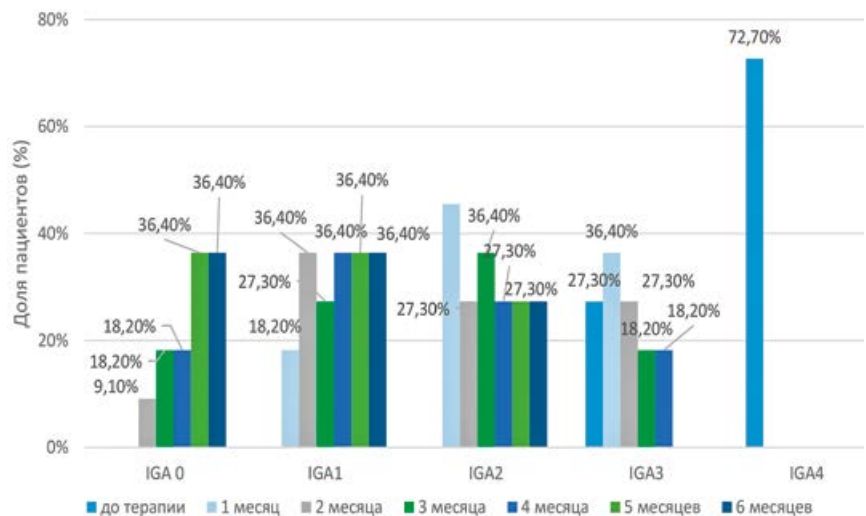


Рисунок 2. Сравнительные данные терапевтической эффективности (процент пациентов) с достигнутым эффектом по шкале IGA.

- для пациентов с массой тела 15–30 кг начальная доза – 600 мг (две инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели;
- для пациентов с массой тела 30–60 кг начальная доза – 400 мг (две инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели.

Для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза – 600 мг (две инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 11 пациентов (6 – мужского и 5 – женского пола) со средним и тяжелым течением АтД в возрасте 18–48 лет (средний возраст составил $29,4 \pm 6,7$ года). Все пациенты получали системное лечение препаратом дупилумаб, наружно использовали метилпреднизолон ацепонат (два раза в день на протяжении 4 первых недель, затем ингибитор кальциневрина два раза в день до конца периода наблюдения), эмоленты (два раза в день). Начальная доза дупилумаба составила 600 мг (две инъекции по 300 мг в разные места для инъекций), далее по 300 мг каждые 2 недели. Результаты терапии оценивали по шкалам IGA, SCORAD. Выраженность зуда по шкале NRS, тревожность оценивали по шкале POEM. Конечные точки исследования: 1, 2, 3, 4, 5, 6 месяцев.

Результаты исследования

Через 6 месяцев комплексной терапии у 73 % пациентов был достигнут IGA = 0/1 (при среднем исходном IGA = 4) (рис. 2).

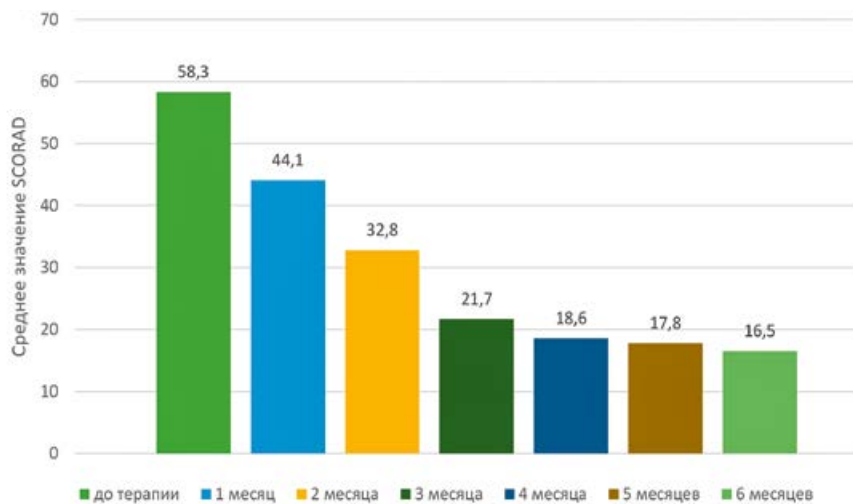


Рисунок 3. Динамика снижения индекса SCORAD (баллы) на фоне комплексного лечения, включающего применение дупилумаба (6 месяцев наблюдения).

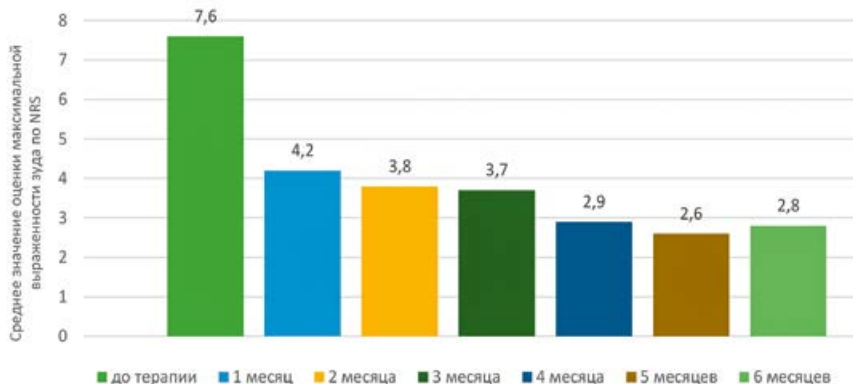


Рисунок 4. Динамика шкалы NRS (баллы) на фоне лечения дупилумабом (6 месяцев наблюдения).

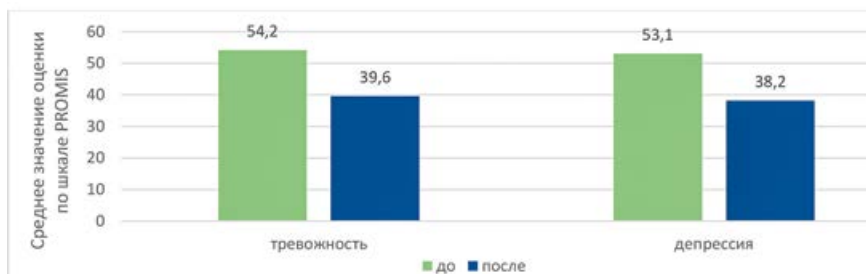


Рисунок 5. Динамика шкалы PROMIS (баллы) на фоне комплексного лечения, включающего дупилумаб (6 месяцев наблюдения).

Индекс SCORAD через 6 месяцев снизился в среднем на 71,7% (рис. 3).

У всех пациентов отмечалась положительная динамика в отношении купирования зуда уже в первый месяц терапии, при этом количество пациентов с улучшением оценки максимальной выраженности зуда по NRS ≥ 4 баллов через месяц относительно исходного уровня составило 54,5% пациентов. Среднее значение шкалы NRS через 6 месяцев снизилось на 63,2% (рис. 4).

В соответствии со шкалой PROMIS через 6 месяцев тревожность уменьшилась на 14,6 балла, депрессия – на 14,9 балла (рис. 5).

За время наблюдения у пациентов не зарегистрировано нежелательных явлений, которые приводили бы к отмене препарата. У 2 (18,2%) пациентов отмечался конъюнктивит. Однако он был в легкой степени тяжести и разрешался при продолжении терапии дупилумабом.

Анализируя полученные результаты, можно сказать, что у пациентов с средне-тяжелым и тяжелым АтД на фоне комплексной терапии дупилумабом и топическими кортикостероидами с последующим переходом на ингибиторы каль-

циневрина отмечалось выраженное снижение интенсивности основных клинических симптомов (согласно данным шкалы SCORAD), в том числе зуда (по данным шкалы NRS), а также значительно снизились проявления тревожности и депрессии (на основании анализа шкалы PROMIS).

Клинический пример

Пациент Н., 21 год. Болен атопическим дерматитом с первого года жизни. В 6–7 лет было обострение, осложненное стрептодермией, с тех пор состояние кожи беспокоило постоянно с некоторым улучшением в летнее время года. Последнее время (5–7 лет) ремиссии не отмечалось. Проходил курсы лечения, включающие внутривенные инъекции кальция глюконата, натрия тиосульфата, периодические курсы системных глюкокортикостероидов, УФО, наружно кортикостероиды, комбинированные препараты, эмоленты.

Обратился за консультацией 2 марта 2020 год с жалобами на высыпания на коже лица, туловища, конечностей, выраженный зуд, более выраженный в вечернее время, чувство сухости и стянутости кожи. При осмотре кожный процесс носил распространенный симметричный характер, локализован на коже лица, туловища, конечностей, представлен ксерозом, диффузной умеренной инфильтрацией и эритемой кожного покрова, очагами отека кожи, лихенификации и гиперпигментации; кожа лица с явлениями лихенификации периорбитальной и периоральной области; трещины и инфильтрация кожи кистей; шелушение затылочной области волосистой части головы. SCORAD 42,8. Уровень IgE при анализе крови – 400 МЕ/мл. Пациенту проводилась традиционная терапия атопического дерматита, наблюдались слабовыраженная положительная динамика и кратковременные улучшения состояния кожного покрова. В сентябре 2020 года наступило выраженное обострение.

После обследования пациенту был назначен препарат дупилумаб 300 мг раз в неделю с выраженной положительной динамикой и хорошей переносимостью. После первых инъекций пациент отметил значительное снижение зуда, затем разрешение очагов в течение первого месяца терапии, отсутствие нежелательных явлений, нормализацию психоэмо-

ционального состояния. Через 6 месяцев терапии – SCORAD 9,4 балла. Побочных явлений терапии не зарегистрировано.

Выводы

По данным клинического наблюдения, комплексная терапия средне-тяжелого и тяжелого АтД, включающая генно-инженерный препарат дупилумаб, топические кортикостероиды с последующим переходом на ингибитор кльциневрина, является высокоэффективной и безопасной.

Терапия дупилумабом приводила к выраженной положительной динамике клинических симптомов (степень выраженности и площадь поражения), субъективных симптомов АтД (зуд и тревожность).

Частота развития конъюнктивита и общая безопасность применения дупилумаба согласуются с результатами, полученными в клинических исследованиях у взрослых.



Рисунок 6. Пациент Н., фото до терапии и через 3 месяца терапии.

Список литературы / References

1. Brandt E. B. Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011; 2: 110–118.
2. Клинические рекомендации «Атопический дерматит». РОДВК, 2020. Clinical guidelines «Atopic dermatitis», RODVK, 2020.
3. Silverberg J.I. Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1132–1138.
4. DaVeiga S. P. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc*. 2012; 33: 227–234.
5. Nuffen S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66: 8–16.
6. Barbarot S. Auziere S. Gaskari A. et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018; 73: 1284–1293.
7. Lund S. Walford HH, Doherty TA. Type 2 innate lymphoid cells in allergic disease. *Curr Immunol Rev*. 2013; 9(4):214–221. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9 (4): 532–562.
8. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky EI. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (2): 300–313.
9. Zheng T, Oh MH, Oh SY, Schroeder JT, Glick AB, Zhu Z. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol*. 2009; 129 (3): 742–751.
10. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15 (1): 35–50.
11. Noda S, Krueger JG, Guttman E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (2): 324–336.
12. Huang YJ, Marsland BJ, Buyvanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139 (4): 1099–1110.
13. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15 (1): 35–50.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.19 с изменениями от 12.08.20. Instructions for the medical use of the drug Dupixent® RU No. LP-005440 dated 04.04.19 as amended on 12.08.20.
15. Simpson E. L., Bieber T., Guttman-Yassky E. et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016; 375 (24): 2335–2348.
16. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10086): 2287–2303.
17. de Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C. H. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018; 178 (5): 1083–1101.
18. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [published online ahead of print, 2020 Jun 20]. *J Am Acad Dermatol*. 2020; S0190–9622 (20) 31152.

Статья поступила / Received 24.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021
Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: sh.77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Руднева Наталья Сергеевна, к.м.н., гл. врач², гл. внештатный специалист – дерматовенеролог, косметолог Минздрава Тульской области. E-mail: rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0001-9638-2290

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, Москва

²ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер»
Минздрава Тульской области, г. Тула

Автор для переписки: Шатохина Евгения Афанасьевна. E-mail: kruglovals@mail.ru.

Для цитирования: Круглова Л. С., Шатохина Е. А., Руднева Н. С. Эффективность и безопасность дупилумаба в комплексном лечении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Медицинский алфавит*. 2021; (9): 39–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-39-43>

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci, prof., head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Shatikhina Evgenia A., PhD, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: sh.77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Rudneva Natalia S., PhD Med, chief doctor², chief freelance specialist – dermatologist, cosmetologist of Ministry of Health of Tula Region. E-mail: rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0001-9638-2290

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Tula Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary, Tula, Russia

Corresponding author: Shatikhina Evgenia A. E-mail: kruglovals@mail.ru.

For citation: Kruglova L. S., Shatikhina E. A., Rudneva N. S. Efficacy and safety of dupilumab in complex treatment of patients with severe atopic dermatitis. *Medical alphabet*. 2021; (9): 39–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-39-43>

Фокус на микробиоту кишечника при возраст-ассоциированных изменениях организма

Е. В. Агафонова^{1,2}

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

РЕЗЮМЕ

Старение – это физиологический запрограммированный процесс. И основная парадигма медицины будущего – сохранение здоровья и функциональности в борьбе с возраст-ассоциированными заболеваниями как причины преждевременного старения. Но с какими иволютивными изменениями можно ассоциировать микробиоту кишечника? Ведь стареют не бактериальные клетки, а меняется бактериальный состав в связи с сопутствующими заболеваниями. Поэтому важно отследить, какие изменения микробиота кишечника претерпевает с возрастом на примере распространенных геронтологических синдромов, таких как изменения во врожденном иммунитете, саркопения и когнитивные нарушения. Есть культуральные и биологические методы исследования, которые демонстрируют отличия микробиоты кишечника пожилых и молодых людей. Однако невозможно определить хронологический возрастной порог, после которого состав микробиоты начинает меняться, скорее, эти изменения происходят постепенно. Таким образом, для ученых до сих пор открытым остается вопрос, какие физиологические процессы связаны с изменениями в микробиоте и потерей здоровья. Это позволит установить, может ли микробиота быть целью для диагностики состояния здоровья при старении и какие мероприятия по регулированию состава и функции микробиоты возможны для сохранения активного долголетия. В данной статье представлена обзорная информация последних данных по микробиоте и иволютивным изменениям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота, старение, здоровое долголетие, микробиом, возраст-ассоциированные изменения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Focus on gut microbiota in age-associated body changes

E. V. Agafonova^{1,2}

¹United Hospital and Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Aging is a physiologically programmed process. And the main paradigm of medicine of the future is the preservation of health and functionality in the fight against age-associated diseases as a cause of premature aging. But with what involutive changes can the gut microbiota be associated? After all, it is not bacterial cells that age, but the bacterial composition changes in connection with concomitant diseases. Therefore, it is important to track what changes the gut microbiota undergoes with age using the example of common gerontological syndromes such as changes in innate immunity, sarcopenia and cognitive impairment. There are cultural and biological research methods that demonstrate differences in the gut microbiota of the elderly and young people. However, it is impossible to determine the chronological age threshold, after which the composition of the microbiota begins to change, rather, these changes occur gradually. Thus, the question remains open for scientists, which physiological processes are associated with changes in the microbiota and loss of health. This will make it possible to establish whether the microbiota can be a target for diagnosing the health status during aging and what measures to regulate the composition and function of the microbiota are possible to maintain active longevity. This article will provide an overview of the latest data on microbiota and involutive changes.

KEY WORDS: gut microbiota, aging, healthy longevity, microbiome, age-related changes.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflicts of interest.

Введение

Микробиота кишечника человека состоит из 10^{14} бактерий, вирусов, грибов, простейших и архей с генофондом в 150 раз большим, чем у хозяина, и весом от 175 г до 1,5 кг [1, 2, 3]. Она находится в симбиозе с организмом, в результате чего индивидуальные экологические и генетические факторы человека формируют ее состав. В свою очередь, и микробиота влияет на физиологические процессы организма [4]. У здоровых людей микробиом кишечника обычно включает от 1100 до 2000 таксонов бактерий, большинство из которых невозможно культивировать с помощью традиционных микробиологических методов [5]. Появление в последнее время метагеномных подходов, основанных на секвенировании гена *16S* рПНК [6] расширили изучения микробного состава [7] и смогли выявить изменения фекальной микробиоты, связанные с различными заболеваниями [8, 9]. Текущие достижения полногеномного секвенирования позволили провести крупномасштабный анализ всего

бактериального сообщества человека – микробиома [10, 11]. По оценкам, у человека насчитывается около 100 триллионов бактерий, что в 10 раз больше, чем клеток [12]. Таким образом, эукариотический геном человека дополняется прокариотическим геномом микробов [13]. Эти знания существенно изменяют парадигму медицины, в которой отношение к микробам рассматривается не только как к потенциальному источнику инфекционных заболеваний, а как к новому органу, находящемуся в симбиозе с организмом [13].

Состав микробиоты при рождении и в течение жизни

Состав кишечной микробиоты обычно формируется в раннем детстве в зависимости от географических факторов, типа родов, грудного вскармливания, возраста отлучения от груди, воздействия антибиотиков и режима питания [14, 15].

У новорожденных детей, рожденных естественным путем или с помощью кесарева сечения, наблюдаются отличия биоценоза. Так, у первых во флоре преобладают разновидности *Lactobacillus* влагалища женщины, а у вторых флора больше представлена стафилококками как основными представителями микробиоты кожи [14]. К трем годам формируется зрелая микробиота кишечника, которая остается относительно стабильной на протяжении всей жизни, несмотря на изменения образа жизни, острые заболевания и лечение антибиотиками [16]. Тем не менее она реагирует на диету и состояние здоровья человека [17], как эпигеном реагирует на различные сигналы окружающей среды. Фактически кишечная микробиота взаимодействует с эпигеномом за счет сигнальных путей и их медиаторов. Например, ось «кишечник – мозг» соединяет микробиом кишечника с центральной нервной системой через нейроны, гормоны или цитокины [18].

В 2009 году учеными методом секвенирования гена *16S* РНК было проведено исследование микробиоты различных областей (анальная, полость рта, нос, наружный слуховой проход, волосистая часть головы и кожа) у девяти здоровых взрослых. В ходе исследования обнаружили, что четыре типа бактерий (*Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*) присутствуют во всех средах. При том что каждая среда обитания, в зависимости от зоны тела, имела свой уникальный бактериальный состав [19].

Здоровая микробиота кишечника взрослого человека состоит из бактерий, принадлежащих к 10 типам, тогда как *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют 99 % всех видов [20]. Как правило, средняя относительная численность *Bacteroidetes* обратно пропорциональна численности *Firmicutes*, и наоборот. Фактически же присутствует ярко выраженная индивидуальная изменчивость. И как показывает функциональная метагеномика, существуют ряд бактериальных генов, которые отличают людей, несмотря на заметные межиндивидуальные различия в профиле микробиоты кишечника [21]. Этот «функциональный основной микробиом» в совокупности обеспечивает разными таксонами бактерий, что указывает на то, что разные виды могут функционально заменять друг друга. В связи с этим основной микробиом, вероятно, состоит из набора определенных таксонов. В исследовании образцов фекалий, собранных в разных странах на нескольких континентах, содержались три различных микробных метагеномных кластера, обозначенных как энтеротипы [22]. Эти энтеротипы характеризуются наиболее многочисленными родами семейств *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* и *Ruminococcaceae*. Первые два относятся к типу *Bacteroidetes*, а последний – к *Firmicutes*. Энтеротипы не коррелируют с такими характеристиками, как индекс массы тела, пол и даже возраст, что подразумевает универсальность энтеротипов [22]. В отдельном филогенетическом исследовании была обнаружена основная микробиота, общая для четырех разных возрастных групп: молодых (22–48), пожилых (65–75), старых (99–104) и долгожителей (105–109) [23]. Эта основная микробиота

включала семейства *Bacteroidaceae*, *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, последние два из которых относятся к *Firmicutes*. Таким образом, большинство возрастных групп, возможно, обладают общей основной функцией микробиома, которая обеспечивает стабильность и многочисленность представителей. Если это так, то для здорового старения важным является состав функционального ядра микробиоты кишечника.

Стабильность микробиома в течение жизни

Взаимодействие диеты, микробиоты и здоровья следует рассматривать, учитывая эпигенетическое влияние изменений образа жизни, которые сопровождают старение [24].

Микробное разнообразие используется как мера здорового микробиома. Основная микробиота – это те таксоны, которые присутствуют у подавляющего большинства субъектов в заметных пропорциях, и, таким образом, любая потеря этих таксонов определяет низкое разнообразие [24]. Снижение микробного разнообразия коррелирует со старческим бессилием и такими заболеваниями, как ожирение, воспалительные заболевания кишечника, рак и диабет 2 типа [24].

Образ жизни, и особенно диета, играют большую роль в процессах старения кишечника, поскольку с возрастом возникает риск недоедания, что приводит к сокращению количества продуктов, к примеру, содержащих клетчатку [25] и, как следствие, к снижению разнообразия микробиоты [26]. Риск недоедания также связан с увеличением субпопуляций *Clostridiales*, которая еще больше влияет на здоровье в старости, чем потеря разнообразия микробиоты кишечника [26].

В проведенном исследовании когорты ELDERMET в Ирландии наблюдали различия в профилях микробиоты пожилых людей, связанные с влиянием внешних факторов, таких как диета, физические упражнения, прием лекарств и их сочетание [25]. На этом основании были выявлены закономерности фенотипов и внешних факторов и идентифицированы четыре профиля микробиоты, связанные с биологическими фенотипами [24]. Эти субпопуляции микробиоты были определены как основная, сокращенная по разнообразию, связанная с длительным пребыванием в учреждениях интернатного типа и возрастом. Профиль микробиоты отдельного человека мог состоять из одного или нескольких подпрофилей, а также ряда индивидуальных видов и штаммов [27]. К примеру, пожилые люди, находящиеся в учреждениях интернатного типа, имеют определенную популяцию бактерий, которые связывают с повышенной болезненностью [28]. Однако поскольку некоторые изменения, связанные с возрастом, могут увеличить разнообразие микробиома, оценка разнообразия или стабильности может быть менее полезна для мониторинга, чем филогенетический состав микробиоты [25].

Изменения микробиоты кишечника, связанные с возрастом

Одним из продуктивных подходов оценки роли микробиоты кишечника в старении человека является изучение биологического значения этих изменений с возрастом.

Таблица 1

Обзор основных эффектов влияния здоровой микробиоты кишечника на физиологические процессы

Эффекты	Медиаторы / механизмы	Клетки-мишени, системы
Подавление хронического воспаления, модуляция «воспаление – старение»	Понижающая регуляция интерлейкина-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, опухоль, фактор некроза-α	Нейтрофилы, активированные лимфоциты, натуральные клетки-киллеры
Усиление антиоксидантной защиты	Полифенолы, эллагитаннины, комплекс витаминов группы В	Все клетки хозяина
Профилактика инсулинорезистентности	Короткоцепочечные жирные кислоты, конъюгированная линолевая кислота, кишечные пептиды	Адиipoциты, миоциты
Функция поддержания кишечного барьера	Пониженное всасывание липополисахаридов и провоспалительных бактериальных эндотоксинов	Нейтрофилы, активированные лимфоциты, натуральные клетки-киллеры
Улучшение метаболизма ксенобиотиков и детоксикации	Снижение абсорбции ксенобиотиков, усиленная деградация в кишечнике	Все клетки хозяина
Модуляция экспрессии генов	Бутират, другие продукты метаболизма бактерий	Скелетная мышца, центральная нервная система, иммунная клетка

Поперечные исследования образцов фекалий людей в разных возрастных группах предполагают изменения в составе и разнообразии кишечной микробиоты, что согласуется с результатами продольного исследования [29]. В целом микробиота кишечника пожилых людей становится более разнообразной и изменчивой с возрастом [29]. Например, три семейства бактерий в основной микробиоте, упомянутые в предыдущем разделе, становятся менее многочисленными в старших возрастных группах, в то время как другие виды становятся более многочисленными [23]. Однако изменения в составе и разнообразии были связаны с биологическим или функциональным возрастом, а не с хронологическим возрастом. В качестве индикаторов биологического возраста использовались различные меры возрастных дегенераций [30]. Данные результатов исследований показывают, что с увеличением биологического возраста общее разнообразие кишечной микробиоты уменьшается, в то время как появляются некоторые таксоны микробов, связанные с нездоровым старением. Таким образом, изменения в микробиоте кишечника с возрастом необходимо оценивать с учетом биологических или функциональных показателей [31].

По обобщенным данным, наиболее важными критериями для оценки микробиоты кишечника являются: уменьшение разнообразия, снижение представленности таксонов с метаболической активностью, способствующей укреплению здоровья, распространение *Anaerotruncus*, *Desulfovibrio*, *Coprobacillus*, грамотрицательных условно патогенных микроорганизмов [24, 32, 33, 34]. Такие особенности микробиома кишечника пожилых людей позволяют предположить его участие в процессе старения по средствам механизмов, представленных в таблице 1 [29].

Фактически здоровая микробиота кишечника может модулировать функцию иммунных клеток, метаболический баланс, чувствительность к инсулину и экспрессию генов с помощью медиаторов, включая короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), антиоксиданты и провоспалительные цитокины [35, 36]. Питание может играть ключевую роль в этом процессе [37], поскольку большинство медиаторов,

синтезируемых кишечными бактериями, получают из пищи. Таким образом, микробиота может быть посредником между питанием и фенотипом старения.

Интересно, что исследования, оценивающие состав фекальной микробиоты здоровых долгожителей и пожилых людей, показали, что состав их основной микробиоты разнообразен и представлен такими таксонами, как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eggerthella*, *Anaerotruncus*, *Bilophila*, *Akkermansia* и *Butyrivibrio* с полезной метаболической активностью [23, 38, 39]. К примеру, продукция короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), которые связаны со многими процессами, перечисленными в таблице 1, включая чувствительность к инсулину, модуляцию воспаления и стимулирование анаболизма [40, 41]. Таким образом, эти бактерии были предложены в качестве микробных биомаркеров здорового, активного старения [41].

Воспаление и старение

Микробиота кишечника взаимодействует с хозяином посредством биомолекул и эпигенетических механизмов. Нарушение этих коммуникаций может приводить к иммунному ответу и хроническому воспалению как причине многих возрастных дегенеративных патологий и нездоровому старению [42].



Рисунок 1.

Старение сопровождается множеством клинических проблем, включая базальное провоспалительное состояние, которое связано с микробиотой пожилых

людей и повышает восприимчивость к заболеваниям. Исследования с участием пожилых людей показывают, что микробный состав кишечника коррелирует с диетой, местом проживания и базальным уровнем воспаления. Существует связь между микробиотой и такими возрастными проблемами, как физическая слабость, колит, ассоциированный *Clostridium difficile*, вульвовагинальная атрофия, колоректальная карцинома и атеросклероз (рис. 1) [43].

В свою очередь, старение сопровождается множественными изменениями пищеварительного тракта: нарушением зубного ряда и функции слюны, снижением моторики, что может повысить восприимчивость к инфекционным заболеваниям и изменению микробиоты [44].

Термин «воспаление – старение» был создан для описания провоспалительной среды, характерной для пожилых людей [45], у которых отмечается высокая концентрация белков острой фазы и провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению иммунного ответа и регуляции воспаления [46].

В исследованиях на животных было показано, что микробиота и микробиом участвуют в формировании врожденной и адаптивной иммунной системы, уравновешивая про- и противовоспалительные реакции [47]. Toll-подобные рецепторы (TLR), распознающие микробные агенты, инициируют воспалительную реакцию и защищают стенки кишечника от повреждения [48]. Кроме того, продукты бактериальной ферментации, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (например, бутират), обладают противовоспалительными свойствами [49]. Некоторые штаммы *Clostridium* в кишечнике также проявляют противовоспалительные свойства за счет индукции противовоспалительного цитокина IL-10 и регуляторных Т-лимфоцитов CD4 [50].

Есть исследования, сообщающие, что кишечная микробиота играет роль в развитии рака толстой кишки [51]. Геномный анализ микробиоты карцином и аденом толстой кишки показывает увеличение количества видов *Fusobacterium* в сравнении с образцами незлокачественных тканей [52]. В исследовании, сравнивающем фекальную микробиоту пациентов с раком толстой кишки и здоровых, было отмечено уменьшение количества бактерий, продуцирующих бутират, и увеличение числа условно патогенных микроорганизмов [49]. Предполагается, что эти изменения вносят вклад в провоспалительный фон, который может способствовать онкогенезу.

Воспаление патогенетически значимо в развитии атеросклероза и нейродегенерации. И микробиота также может играть роль при сердечно-сосудистых заболеваниях за счет производства триметиламин-N-оксида (ТМАО), проатеросклеротического метаболита фосфатидилхолина в кишечнике. В когорте из 4007 пациентов со средним возрастом 63 года более высокие исходные уровни ТМАО в плазме расценивали как предиктор сердечно-сосудистых рисков [53].

Для установления причинно-следственных связей между микробиотой кишечника и здоровым старением, в исследованиях на мышах было показано, что совместное

содержание стерильных мышей со старыми мышами увеличивало провоспалительные цитокины в крови стерильных мышей, в то время как при совместном содержании с молодыми мышами, такого не наблюдалось [54].

Таким образом, приведенные исследования показывают, что микробиота через иммунную систему хозяина может вызывать хронические заболевания и модулировать процессы старения [55].

Факторы, влияющие на микробиоту

Диета

В настоящее время географическое положение [56] и диета [57] являются основными факторами окружающей среды, объясняющими индивидуальные различия в составе здоровой микробиоты кишечника. В Голландии метагеномный анализ образцов фекалий 1135 взрослых выявил значительную корреляцию между 60 параметрами питания и индивидуальной вариативностью микробиома [58]. Резкое изменение питания в сторону высокобелкового рациона связывали с низким микробным разнообразием; повышением бактерий толерантных к желчным кислотам, таких как *Bacteroides*, *Alistipes* и *Bilophila*, и снижением количества бактерий, способных метаболизировать полисахариды растительного происхождения, таких как *Roseburia*, *Eubacterium* и *Ruminococcus* [59]. И наоборот, веганские диеты характеризуются увеличением *Prevotella* и высоким микробным разнообразием [58].

Между тем диеты с высоким содержанием жиров неблагоприятно влияют на микробиоту кишечника. Эти диеты обычно способствуют снижению *Bacteroidetes* и чрезмерному росту *Firmicutes*, включая условно патогенные микроорганизмы. Эти изменения повышают проницаемость слизистой оболочки кишечника и способствуют развитию системного воспаления, субклинической активации иммунной системы и изменению метаболизма в сторону инсулинорезистентности [60]. В этом контексте измерение соотношения *Bacteroides* и *Prevotella* было предложено в качестве биомаркера здорового и активного старения [61].

Несколько исследований продемонстрировали, что средиземноморская диета полезна для микробиоты кишечника, способствует биоразнообразию, увеличению числа *Prevotella* и уменьшению условно патогенных микроорганизмов [62].

Физическая активность

Неадекватное питание и недостаточная физическая активность являются основными причинами первичной саркопении у пожилых людей. Состав микробиоты кишечника, с одной стороны, сильно зависит от этих факторов, с другой – может влиять на физиологию организма, модулируя системное воспаление, анаболизм, чувствительность к инсулину и выработку энергии. Бактериальный метаболизм питательных веществ теоретически влияет на функциональность клеток скелетных мышц, продуцируя медиаторы, управляющие системными эффектами [63].

Таблица 2
Сравнение традиционных и современных (индустриальных) микробиот

Параметр	Традиционная микробиота	Современная микробиота	Рекомендации
Диета	С низким содержанием жира, сахара, с высоким содержанием клетчатки Низкое содержание соли (низкое соотношение Na и K) Низкое соотношение полиненасыщенных жирных кислот ($n = 6$ к $n = 3$; 3:1)	С высоким содержанием жиров, сахара, с низким содержанием клетчатки Высокое содержание соли (высокое соотношение Na и K) Высокое соотношение полиненасыщенных жирных кислот ($n = 6$ к $n = 3$; 10:1)	(Cordain et al., 2005; De Filippo et al., 2010; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019; Vangay et al., 2018; Yatsunenko et al., 2012)
Разнообразие	Высокое микробное богатство и биоразнообразие	Низкое микробное богатство и биоразнообразие	(De Filippo et al., 2010; Moeller, 2017; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019; Vangay et al., 2018; Yatsunenko et al., 2012)
Функции	Увеличение количества деструкторов волокон и производителей SCFA	Повышенное количество деструкторов слизи и штаммов, устойчивых к антибиотикам	De Filippo et al., 2010; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019; Vangay et al., 2018
Состав	Более высокая численность <i>Prevotella</i> , снижение количества <i>Bacteroides</i> Значительное присутствие (30% таксонов) <i>Prevotellaceae</i> , <i>Spirochaetaceae</i> и <i>Succinivibrionaceae</i>	Более высокая численность <i>A. muciniphila</i> , увеличение <i>Bacteroides</i> Низкое присутствие (3% таксонов) <i>Prevotellaceae</i> , <i>Spirochaetaceae</i> и <i>Succinivibrionaceae</i>	De Filippo et al., 2010; Fragiadakis et al., 2019; Schnorr et al., 2014; Vangay et al., 2018; Fragiadakis et al., 2019; Schnorr et al., 2014
Гибкость	Сезонная динамика	Нет сезонной динамики	(Fragiadakis et al., 2019; Schnorr et al., 2014)
Заболеваемость	Низкая заболеваемость неинфекционными хроническими заболеваниями	Высокая заболеваемость неинфекционными хроническими заболеваниями	Cordain et al., 2005; Moeller, 2017; Schnorr et al., 2014; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019

В исследованиях образцов фекалий взрослых женщин, ведущих активный образ жизни, по сравнению с женщинами, ведущими малоподвижный образ жизни, ученые наблюдали увеличение количества некоторых видов бактерий, способствующих укреплению здоровья, таких как *Akkermansia*, *Faecalibacterium* и *Roseburia* [64]. Эти результаты подтвердили более ранние исследования, в которых сравнили состав микробиома кишечника профессиональных спортсменов-регбистов с малоподвижными группами [65]. У спортсменов наблюдались более высокие биоразнообразие микробиома и большая представленность 22 различных таксонов, включая *Akkermansia*, чем в контрольной группе. Представленность этих таксонов также коррелировала с потреблением белка с пищей [64], что также подтверждает влияние рациона питания на формирование состава кишечной микробиоты.

Кроме того, помимо разницы в составе микробиома кишечника профессиональных регбистов, также наблюдались девиации в фекальном метаболоме. Фактически спортсмены показали более высокое представительство бактерий, продуцирующих SCFA, и бактериальных генов, участвующих в метаболизме углеводов и аминокислот, чем в контрольной группе, что привело к более высоким концентрациям ацетата, бутирата и пропионата в кале [66]. Ключевая роль продуцентов *Prevotella*, *Akkermansia* и SCFA была также подтверждена анализами, проведенными на микробиоте соревнующихся велосипедистов [67].

Среда обитания

Среда обитания, в которой мы находимся, может оказывать значительное влияние на качество жизни и состав кишечной микробиоты [68]. К примеру, у госпитализированных пожилых людей наблюдалось заметное сокращение группы *Bacteroides* – *Prevotella* и увеличение количества

энтеробактерий по сравнению со здоровыми пожилыми добровольцами, проживающими в домашних условиях [69].

Понимание важности среды обитания было продемонстрировано в результате исследований микробиоты кишечника охотников-собираателей в Танзании [70], у которых были выявлены выраженное бактериальное разнообразие, активность метаболических процессов и сезонная видовая изменчивость по сравнению с популяциями, проживающими в промышленно развитых районах. Сезонное питание во время дождей включало сложные полисахариды (богатые клетчаткой клубни и баобабы) и мясо в сухой сезон [71]. Суммированные данные различия между традиционной микробиотой (то есть сельскими жителями) и индустриальной микробиотой представлены в таблице 2 [72].

Генетические факторы

Генотип хозяина также может оказывать косвенное влияние на состав микробиома через генетически детерминированную диету, к примеру у лиц с непереносимостью лактозы будет изменяться численность *Bifidobacterium* [73]. Кроме того, эпигенетические механизмы (например, метилирование ДНК, модификация гистонов) могут играть роль в передаче детям поведения, приобретенного родителями в результате неблагоприятного воздействия внешних факторов (стресса, токсинов, избыточного или недостаточного питания, ожирения, диабета [74].

Исследования на близнецах и родственниках первой степени родства выявили существенную роль генетики в модуляции состава кишечной микробиоты с несколькими наследственными таксонами [75]. Однако имеются исследования, утверждающие, что генетика хозяина играет лишь второстепенную роль в определении микробиомного состава и основными факторами влияния

Таблица 3
Обзор основных микробных метаболитов, действующих как питательные или метаболические / физиологические модуляторы

Вещество	Вовлеченные бактериальные таксоны	Возможное воздействие на мышцы
Folate	<i>Bifidobacteria lactobacilli</i>	Биосинтез аминокислот Синтез, метилирование и восстановление ДНК
Riboflavin (Vitamin B)	<i>Bacillus subtilis, Escherichia coli, Bifidobacteria</i>	Улучшение окислительно-восстановительных реакций и выработки энергии, повышенная работоспособность
Vitamin B ₁₂	<i>Propionibacteria, Lactobacillus reuteri</i>	Сохранение силы за счет предотвращения окислительного стресса, вызванного гомоцистеином, и повреждением эндотелия
Glycine betaine	<i>Escherichia coli, Klebsiella</i>	Стимуляция анаболизма и пролиферации клеток путем синтеза IGF-1
Tryptophan	Несколько видов бактерий	Стимуляция анаболизма и пролиферации клеток путем синтеза IGF-1
Короткоцепочечные жирные кислоты	<i>Faecalibacterium, Butyricimonas Succinivibrio, Pseudosuccinivibrio</i>	Повышение чувствительности к инсулину, модуляция воспаления, содействие митохондриальному биогенезу и производству энергии
Уролитины	Несколько видов бактерий вовлечены (не полностью идентифицировано)	Сохранение биогенеза и активности митохондрий скелетных мышечных клеток, стимулирование мышечного анаболизма

являются окружающей среды, диета и образ жизни [76]. К примеру, исследование с участием 1046 здоровых израильтян обнаружило, что диета и образ жизни ответственны за более чем 20 % вариации в β -разнообразии нашего микробиома [76]. Те же исследователи также оценили генетическое влияние на таксоны кишечного микробиома у 2252 близнецов [75] и обнаружили, что средняя наследуемость составляет всего 2 % [76]. Эти данные предполагают, что терапевтические вмешательства, направленные на изменение микробиома, могут проводиться в различных популяциях независимо от их генетического фона.

Микробиота кишечника и ее системные эффекты на примере скелетных мышц

Микробиоту кишечника определяют как преобразователь сигналов питательных веществ [77]. Фактически, в зависимости от питания, она способна продуцировать медиаторы, влияющие на метаболический баланс, чувствительность к инсулину и воспаление.

Это неудивительно, если учесть, сколько питательных веществ метаболизируется или продуцируется микробиотой (табл. 3) [78].

Некоторые соединения, продуцируемые или модифицированные микробиотой кишечника, могут попадать в системный кровоток и оказывать системные эффекты (табл. 3). Например, здоровая микробиота кишечника способна вырабатывать значительное количество фолиевой кислоты и витамина В [78], что способствует улучшению анаболических реакций и предотвращает окислительный стресс, вызванный гипергомоцистеинемией и повреждением эндотелия [79]. Более того, микробиота кишечника способна синтезировать некоторые аминокислоты, такие как триптофан, который является субстратом для анаболизма мышечных белков [80]. Триптофан может также стимулировать путь IGF-1 / p70s6k / mTор в мышечных клетках, способствуя экспрессии генов, участвующих в миофибрилярном синтезе [81].

Значимые микробные метаболиты – это короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), способствующие, после

абсорбции слизистой оболочкой, системному высвобождению инсулиноподобного фактора (IGF-1) [82]. IGF-1 – это хорошо известный анаболический гормон, который играет важную роль в модуляции воспалительной реакции [83] и может представлять собой ключевой элемент системного воздействия на микробиоту кишечника. SCFA, продуцируемые такими бактериями, как *Faecalibacterium*, *Succinivibrio* и *Butyricimonas*, могут проникать в системный кровоток и абсорбироваться клетками скелетных мышц, где действуют как лиганды для рецепторов свободных жирных кислот 2 и 3 (FFAR-2 и FFAR3) [84]. Эти рецепторы играют ключевую роль в метаболизме глюкозы и повышении чувствительности к инсулину [85]. Более того, SCFA активируют рецептор NAD-зависимой деацетилазы sirtuin-1 (SIRT1), который является модулятором митохондриального биогенеза [86]. Интересно, что экспрессия митохондриальных белков положительно коррелирует с численностью продуцентов SCFA в кишечнике, что свидетельствует о четкой связи микробиоты и функций митохондрий [87]. Участвующие митохондриальные белки могут определять окислительно-восстановительный баланс и контроль активации воспалительного каскада [88]. Низкое представительство продуцентов SCFA в микробиоте кишечника связывают с усилением субклинического хронического воспаления и анаболической резистентности [89]. Среди SCFA наиболее интересным медиатором является бутират, который оказывает противовоспалительные эффекты при воспалительных заболеваниях кишечника [90].

Еще одним примером того, как микробиота кишечника метаболизирует питательные вещества, являются эллагинитины, которые представляют собой класс полифенолов, содержащихся в орехах, гранатах, ежевике, малине, клубнике. В толстом кишечнике они метаболизируются с образованием более мелких фенольных структур, известных как уролитины [91]. Одним из наиболее важных является уролитин А (Uro-A), который недавно был описан как блокатор возрастных митохондриальных дисфункций у *C. elegans* [92].

Выводы

Развитие современной медицины, высокий уровень квалифицированной медицинской помощи, улучшение уровня жизни и питания значительно увеличили продолжительность жизни человека. Старение – сложный многофакторный процесс, который на данный момент связывают с девятью признаками [93]: геномная нестабильность, истощение теломер, эпигенетические изменения, потеря протеостаза, нарушение чувствительности к питательным веществам, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации. Все эти признаки связаны с метаболическими нарушениями [93], которые у пожилых людей зависят от физической и умственной активности [94].

Основными факторами, приводящими к формированию возрастной слабости, являются нейродегенерация, сердечно-сосудистые заболевания, саркопения, дислипидемия, инсулинорезистентность, недоедание, хроническое воспаление и гормональная дисрегуляция, включая гипогонадизм и гиповитаминоз D [95].

Интересно, что большинство из этих признаков и факторов связаны с изменениями в составе кишечной микробиоты, что однозначно подтверждает влияние микробного состава на процессы старения.

Однако до сих пор остается открытым вопрос: как физиологический процесс старения влияет на микробиоту [96].

Безусловно, эта область изучения значительно расширилась за последние годы, однако все еще существуют серьезные пробелы в понимании функциональных взаимодействий между микробным сообществом и человеком, особенно в пожилом возрасте. Например, какие основные факторы негативно влияют на разнообразие и функции кишечной микробиоты? Какие специфические маркеры микробиома долголетия? Какие терапевтические вмешательства в микробиоту кишечника будут более эффективными и безопасными для пожилых людей? Какую терапию следует рекомендовать при конкретной патологии? [97]

Список литературы / References

- Poulain M, Pes GM, Gransland C, et al. Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study. *Exp Gerontol*. 2004; 39: 1423–1429.
- Santoro A, Pini E, Scurti M, et al. Combating inflammaging through a Mediterranean whole diet approach: The NU-AGE project's conceptual framework and design. *Mech Ageing Dev*. 2014; 136–137: 3–13.
- Pamer EG. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and geriatric concerns. *Mucosal Immunol*. 2014; 7: 210–214.
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 994–1002.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; 368: 407–415.
- Lawley TJ, Clare S, Walker AW, et al. Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoS Pathog*. 2012; 8: e1002995.
- Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2013; 21: 450–458.
- Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in postmenopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One*. 2011; 6: e26602.
- Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 141: 54–57.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449: 804–810.
- Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem*. 2009; 55: 856–866.
- Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr*. 1972; 25: 1292–1294.
- Sleator RD. The human superorganism – of microbes and men. *Med Hypotheses*. 2010; 74: 214–215.
- Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107: 11971–11975.
- Duranli S., Lugli G.A., Mancabelli L., Armanini F., Turroni F., et al. Maternal inheritance of bifidobacterial communities and bifidophages in infants through vertical transmission. *Microbiome*. 2017; 5: 66.
- The Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486: 207–214.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488: 178–184.
- Westfall S., Lomis N., Kahouli I., Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74: 3769–3787.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009; 326: 1694–1697.
- The Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486: 207–214.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489: 220–230.
- Arumugam M, Roes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473: 174–180.
- Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turroni S, Consolandi C, Quercia S, Scurti M, Monti D, Capri M, Brigidi P, Candela M. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*. 2016; 26: 1480–1485.
- Jeffery I.B., Lynch D.B., O'Toole P.W. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME J*. 2016; 10: 170–182.
- Claesson M.J., *Nature* 488, 178–184 (2012).
- Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 577–589 (2012).
- Claesson M.J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108 (suppl. 1), 4586–4591 (2011).
- Rampelli S., et al., *Aging* 5, 902–912 (2013). 10. A. Santoro et al., *Mech. Ageing Dev.* 136–137, 3–13.
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, et al., Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (Suppl 1): 4586–4591.
- Kim S, Jazwinski SM. Quantitative measures of healthy aging and biological age. *Healthy Aging Res*. 2015; 4.
- Maffei VJ, Kim S, Blanchard Et, Luo M, Jazwinski SM, Taylor CM, Welsh DA. Biological Aging and the Human Gut Microbiota. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; 72: 1474–1482.
- Milani C., Ticinesi A., Gerritsen J., Nouvenne A., et al. Gut microbiota composition and *Clostridium difficile* infection in hospitalized elderly individuals: A metagenomics study. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25945.
- Ticinesi A., Milani C., Lauretani F., Nouvenne A., Mancabelli L., et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci. Rep.* 2017; 7: 11102.
- Arbolea S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut bifidobacteria populations in human health and aging. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1204.
- Sonnenburg J.L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535: 56–64.
- Schroeder B.O., Backhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med.* 2016; 22: 1079–1089.
- Salazar N., Valdés-Varela L., Gonzalez S., Guemonde M., De Los Reyes-Gavilan C.G. Nutrition and gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*. 2017; 8: 82–97.
- Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R., Bucci L., Pini E., Nikkila J., Monti D., Satokari R., Franceschi C., et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE*. 2010; 5: e10667.
- Rampelli S., Candela M., Turroni S., Biagi E., Collino S., Franceschi C., O'Toole P.W., Brigidi P. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging*. 2013; 5: 902–912.
- Den Besten G., Lange K., Havinga R., van Dijk T.H., Gerding A., van Eunen K., Muller M., Groen A.K., Hoiveld G.J., Bakker B.M., et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2013; 305: G900–G910.
- Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res*. 2013; 54: 2325–2340.
- Sangkuy Kim, S. Michal Jazwinski. The gut microbiota and healthy aging. *J. Gerontology*. 2018; 64 (6): 513–520.
- Keller JM, Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2014; 30:79–93. 16. Yoshikawa T. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 931–933.
- Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, et al. Aging of the human metaorganism: The microbial counterpart. *Age (Dordr)* 2012; 34: 247–267.
- Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 908: 244–254.
- Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13: 875–887.
- Chu H, Mazmanian SK. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol*. 2013; 14: 668–675.
- Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004; 118: 229–241.

49. Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*. 2013; 14: 676–684.
50. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature*.
51. Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe*. 2014; 15: 317–328.
52. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012; 22: 292–298.
53. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1575–1584.
54. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, Loukov D, Schenck LP, Jury J, Foley KP, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell Host Microbe*. 2017; 21 (4): 455–466. E4.
55. Heidi J. Zapata, M.D., Ph.D and Vincent J. Quagliarello, M.D. The Microbiota and Microbiome Aging: Potential Implications in Health and Age-related Diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Apr; 63 4): 776–781. DOI: 10.1111/jgs.13310.
56. Yatsunenko T, Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R.N., Anokhin A.P., et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486: 222–227.
57. Milani C., Ferrario C., Turroni F., Duranti S., Mangifesta M., van Sinderen D., Ventura M. The human gut microbiota and its interactive connections to diet. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2016; 29: 539–546.
58. Zhenakova A., Kurilshikov A., Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Schirmer M., Vatanen T., Murgic Z., Vich Vila A., Falony G., Vieira-Silva S., et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016; 352: 565–569.
59. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varna Y., Fischbach M.A., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the gut microbiota. *Nature*. 2014; 505: 559–563.
60. Murphy E.A., Velazquez K.T., Herbert K.M. Influence of high-fat diet on gut microbiota: A driving force for chronic disease risk. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2015; 18: 515–520.
61. Gorvitovskaia A., Holmes S.P., Huse S.M. Interpreting Prevotella and Bacteroides as biomarkers of diet and lifestyle. *Microbiome*. 2016; 4: 15.
62. De Filippis F., Pellegrini L., Vannini L., Jeffery I.B., La Storia A., Laghi L., Serrazanetti D.I., Di Cagno R., Ferrocino I., Lazzi C., et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolism. *Gut*. 2016; 65: 1812–1821.
63. Ticinesi A., Lauretani F., Milani C., Nouvenne A., Tana C., Del Rio D., Maggio M., Ventura M., Meschi T. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut–Muscle Axis? *J Nutrients*. 2017 Dec; 9 (12): 1303.
64. Bressa C., Ballén-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M.G., Maté-Munoz J.L., Dominguez R., Moreno D., Larrosa M. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS ONE*. 2017; 12: e0171352.
65. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., Hayes P., O'Reilly M., Jeffery I.B., Wood-Martin R., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014; 63: 1913–1920.
66. Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E., Shanahan F., Cotter P.D., O'Sullivan O. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2017. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313627.
67. Petersen L.M., Bautista E.J., Nguyen H., Hanson B.M., Chen L., Lek S.H., Sodergren E., Weinstock G.M. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome*. 2017; 5: 98.
68. Mueller S., Saunier K., Hanisch C., Norin E., Alm L., Midtvedt T., Cresci A., Silvi S., Orpianesi C., Verdenelli M.C., Clavel T., Koebnick C., Zunft H.J.F., Doré J., Blaut M. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl. Environ. Microbiol*. 2006; 72: 1027–1033.
69. Bartosch S., Fite A., Macfarlane G.T., McMurdo M.E.T. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl. Environ. Microbiol*. 2004; 70: 3575–3581.
70. Fragiadakis G.K., Smits S.A., Sonnenburg E.D., Van Treuren W., Reid G., Knight R., Manjuran A., Chagalucha J., Dominguez-Bello M.G., Leach J., Sonnenburg J.L. Links between environment, diet, and the hunter-gatherer microbiome. *Gut Microbes*. 2019; 10: 216–227.
71. Smits S.A., Leach J., Sonnenburg E.D., Gonzalez C.G., Lichtman J.S., Reid G., Knight R., Manjuran A., Chagalucha J., Elias J.E., Dominguez-Bello M.G., Sonnenburg J.L. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science*. 2017; 357: 802–805.
72. Moeller A.H. The shrinking human gut microbiome. *Curr. Opin. Microbiol*. 2017; 38: 30–35.
73. Bonder M.J., Kurilshikov A., Tigchelaar E.F., Murgic Z., Imhann F., et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat. Genet*. 2016; 48: 1407–1412.
74. Barrès R., Zierath J.R. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2016; 12: 441–451.
75. Goodrich J.K., Davenport E.R., Beaumont M., Jackson M.A., Knight R., Ober C., Spector T.D., Bell J.T., Clark A.G., Ley R.E. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host Microbe*. 2016; 19: 731–743.
76. Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E., Kurilshikov A., Korem T., et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018; 555: 210–215.
77. Shanahan F., van Sinderen D., O'Toole P.W., Stanton C. Feeding the microbiota: Transduction of nutrient signals for the host. *Gut*. 2017; 66: 1709–1717.
78. LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G.S., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2013; 24: 160–168.
79. Kuo H.K., Liao K.C., Leveille S.G., Bean J.F., Yen C.J., Chen J.H., Yu Y.H., Tai T.Y. Relationship of homocysteine levels to quadriceps strength, gait speed, and late-life disability in older adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2007; 62: 434–439.
80. Lin R., Liu W., Piao M., Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids*. 2017; 49: 2083–2090.
81. Dukes A., Davis C., El Refaey M., Upadhyay S., Mork S., Arounleut P., Johnson M.H., Hill W.D., Isales C.M., Hamrick M.W. The aromatic amino acid tryptophan stimulates skeletal muscle IGF1/p70S6k/mTOR signaling in vivo and the expression of myogenic genes in vitro. *Nutrition*. 2015; 31: 1018–1024.
82. Yan J., Herzog J.W., Tsang K., Brennan C.A., Bower M.A., Garrett W.S., Sartor B.R., Aliprantis A.O., Charles J.F. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016; 113: E7554–E7563.
83. Maggio M., De Vita F., Lauretani F., Butti V., Bondi G., Cattabiani C., Nouvenne A., Meschi T., Dall'Aglio E., Ceda G.P. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients*. 2013; 5: 4184–4205.
84. Den Besten G., Lange K., Havinga R., van Dijk T.H., Gerding A., van Eunen K., Muller M., Groen A.K., Hoiveld G.J., Bakker B.M., et al. Gut-derived short-chain fatty acids are avidly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2013; 305: G900–G910.
85. Kimura I., Inoue D., Hirano K., Tsujimoto G. The SCFA receptor GPR43 and energy metabolism. *Front. Endocrinol*. 2014; 5: 85.
86. Radak Z., Chung H.Y., Koltai E., Taylor A.W., Goto S. Exercise, oxidative stress and oremis. *Ageing Res. Rev*. 2008; 7: 34–42.
87. Mottawea W., Chiang C.K., Muhlbauer M., Starr A.E., Butcher J., Abujaamel T., Deek S.A., Brandel A., Zhou H., Shokalla S., et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun*. 2016; 7: 13419.
88. Clark A., Mach N. The crosstalk between the gut microbiota and mitochondria during exercise. *Front. Physiol*. 2017; 8: 319.
89. Vaiserman A.M., Koliada A.K., Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res. Rev*. 2017; 35: 36–45.
90. Leonel A.J., Alvarez-Leite J.I. Butyrate: Implications for intestinal function. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012; 15: 474–479.
91. Del Rio D., Rodriguez-Mateos A., Spencer J.P., Tognolini M., Borges G., Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid. Redox Signal*. 2013; 18: 1818–1892.
92. Ryu D., Mouchiroud L., Andreux P.A., Katsyuba E., Moullan N., Nicolet-Dit-Félix A.A., Williams E.G., Jha P., Lo Sasso G., Huzard D., et al. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nat. Med*. 2016; 22: 879–888.
93. López-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153: 1194.
94. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000; 408: 239–247.
95. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A., Prati B., Lauretani F., Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *J Clin Interv Aging*. 2018; 13: 1497–1511.
96. Bischoff S.C. Microbiota and aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2016; 19: 26–30.
97. Comana V., and Vodnara DK. Gut microbiota and old age: Modulating factors and interventions for healthy longevity. *J Exp Gerontol*. 2020 Nov; 141: 111095.

Статья поступила / Received 24.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021
Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторе

Агафонова Елена Владимировна, к.м.н., врач-дерматовенеролог^{1,2}

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

Для переписки: E-mail:evagafonova777@gmail.com

About author

Agafonova Elena V., PhD, dermatovenerologist, doctor of the first qualification category^{1,2}

¹United Hospital and Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail:evagafonova777@gmail.com

Для цитирования: Агафонова Е.В. Фокус на микробиоту кишечника при возраст-ассоциированных изменениях организма. *Медицинский алфавит*. 2021; (9): 44–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-44-51>

For citation: Agafonova E.V. Focus on gut microbiota in age-associated body changes. *Medical alphabet*. 2021; (9): 44–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-44-51>

Случай рака полового члена у пациента со склероатрофическим лихеном

А. В. Игнатовский¹, Ю. Р. Лазарева²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Описание клинического случая рака полового члена у пациента со склероатрофическим лихеном.

Материал и методы. Данные анамнеза, медицинского клинического, гистологического и инструментального обследования.

Результаты. Описан случай быстро прогрессирующего плоскоклеточного рака полового члена у пациента, длительно страдавшего склероатрофическим лихеном и ранее не получавшего терапии.

Выводы. Обращает внимание низкая информированность врачей первичного звена о проявлениях ГСАЛ, как следствие – отсутствие лечения и прогрессирование заболевания, выражающееся в стенозе уретры и злокачественной трансформации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: склероатрофический лихен, плоскоклеточный рак полового члена, феномен Кебнера.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case of penile cancer in patient with scleroatrophic lichen

A. V. Ignatovskiy¹, Yu. R. Lasareva²

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Pathologoanatomic Bureau, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Purpose. To describe a clinical case of penile cancer in a patient with sclerotrophic lichen. Material and methods. Data of anamnesis, medical clinical, histological and instrumental examination.

Results. A case of rapidly progressing penile squamous cell carcinoma in a patient with a long history of sclerotrophic lichen and no previous therapy was described.

Conclusions. The low level of awareness of primary care physicians about the manifestations of CSAL, as a consequence, the lack of treatment and progression of the disease, expressed in urethral stenosis and malignant transformation draws attention.

KEY WORDS: sclerotrophic lichen, penile squamous cell carcinoma, Kebner's phenomenon.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Склероатрофический лихен полового члена у мужчин (ГСАЛ), по данным литературы, в настоящее время уже не относится к редким нозологиям [1]. Вместе с тем значимость этого дерматоза заключается не только в эстетических изменениях вследствие прогрессирования заболевания, но также в существенном влиянии на качество жизни. Однако наибольшую актуальность приобретают вопросы злокачественной трансформации кожи генитальной области в очагах ГСАЛ у мужчин. Канцерогенный потенциал ГСАЛ представляет значительную опасность. Описаны случаи развития плоскоклеточной карциномы в ассоциации с генитальной формы ЛС как у мужчин, так и у женщин. Риск развития плоскоклеточной карциномы составляет от 4 до 5 % в течение жизни. Вместе с тем подобных ассоциаций не прослеживается в случае экстрагенитальных форм склероатрофического лихена. В 10-летнем мультицентровом когортном исследовании 130 мужчин с генитальной формой склероатрофического лихена впоследствии было диагностировано развитие плоскоклеточного рака у восьми человек, веррукозной карциномы – у двух и эритроплазии Кейра – у одного наблюдаемого пациента [2, 3].

Мы представляем описание клинического случая плоскоклеточного рака полового члена у пациента

молодого возраста со склероатрофическим лихеном полового члена, протекающим с поражением уретры в виде ее стеноза.

Пациент Л., 1982 года рождения, обратился на прием к дерматовенерологу в середине ноября 2020 года с жалобами на появление на головке полового члена новообразования, которое характеризовалось быстрым ростом, также беспокоило сужение наружного отверстия уретры и изменение цвета крайней плоти, которые постепенно прогрессируют на протяжении нескольких лет. Анамнез заболевания: первые изменения цвета крайней плоти и появление уплотнения кожи заметил около 10 лет назад, которые появились после полового контакта, в результате которого возникло повреждение крайней плоти. В течение последующих лет постепенно развивалось поражение головки, которое привело к сужению наружного отверстия уретры, а также периодически сопровождалось небольшим затруднением мочеиспускания. Обращался к урологу, диагноз не был верифицирован, предложено динамическое наблюдение и, в случае ухудшения мочеиспускания, – оперативное лечение.

В середине августа 2020 года на головке полового члена появилась маленькая «язвочка», которая характеризовалась быстрым ростом (за 3,5 месяца элемент вырос из точечного до бляшки диаметром 1 см), субъек-

тивных ощущений не отмечал. После осмотра дерматовенеролога в ноябре 2020 года была рекомендована биопсия новообразования. Биопсия от 19.11.20. Заключение: в биоптате новообразования – комплексы высококодифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака G1 на всю толщу. Биопсия измененных участков кожи крайней плоти – признаки склеротрофического лихена. Рекомендована госпитализация для оперативного лечения.

В анамнезе – хронический гастрит, ремиссия в течение нескольких лет. Аллергологический анамнез спокойный. ИППП в анамнезе и случайные половые связи – отрицает. Женат.

Объективное исследование: кожа волосистой части головы, туловища, конечностей без высыпаний. Слизистые, доступные осмотру розовые, без высыпаний. Процесс локализуется на коже головки полового члена, справа от уретры, где имеется новообразование округлой формы, красно-розового цвета, диаметром около 1,5 см, грибовидно возвышающееся на уровне кожи. (рис. 1). Кожа головки вокруг новообразования и уретры гиперемирована, ближе к венечной борозде отмечается чередование белесоватых участков атрофии и здоровой кожи. Наружное отверстие уретры резко стенозировано до точечного размера (рис. 2). На коже крайней плоти на фоне неяркой эритемы циркулярно расположенные белесоватые очаги с явлениями гиперкератоза и атрофии, мелкими линейными трещинами. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Лабораторное обследование: в клиническом, биохимическом анализе крови, общеклиническом анализе мочи отклонений от нормы не выявлено. ИППП, в том числе HPV онкогенных типов, не обнаружены.

Инструментальные методы обследования: МРТ наружных половых органов – МР-картина структурных изменений головки полового члена с накоплением контрастного вещества. Данных за вторичное поражение лимфатических узлов нет. По данным КТ и МРТ, данных за вторичное поражение внутренних органов и лимфатических узлов не получено.



Рисунок 1.



Рисунок 2.

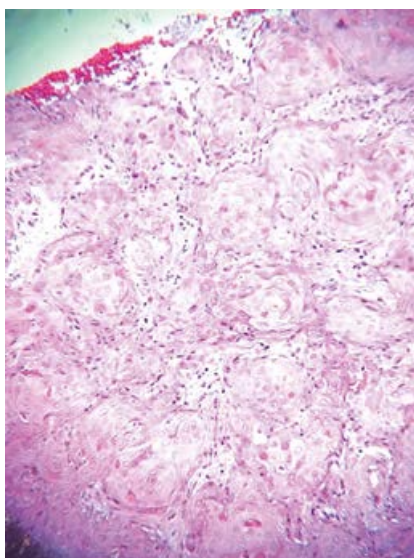


Рисунок 3.



Рисунок 4.

09.12.2000 пациенту выполнено иссечение головки полового члена и измененной крайней плоти с последующей пластикой, пластика наружного отверстия уретры. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная и симптоматическая обезболивающая терапия. Оставлен уретральный катетер, который был удален на 7-е сутки после операции. Мочепускание не учащенное, не затрудненное. Заживление первичным натяжением без осложнений.

Гистологическое исследование операционного материала (иссеченная часть головки полового члена с опухолью и крайняя плоть) – морфологическая картина высококодифференцированного ороговевающего рака без лимфоваскулярной инвазии – pT1a. Крайя резекции без опухоли (рис. 3).

При повторном осмотре через месяц после операции – на коже полового члена отмечается возникновение белесоватых очагов, а субъективно в этих очагах пациент испытывает чувство сухости (рис. 4).

В настоящее время пациент продолжает находиться на диспансерном наблюдении у онколога, уролога и дерматовенеролога.

Обсуждение и выводы

Наше наблюдение представляет интерес с точки зрения быстрого прогрессирования злокачественного новообразования у пациента молодого возраста, ранее не получавшего терапию ни одним из препаратов, рекомендованных для лечения ГСАЛ. Кожный процесс протекал активно, о чем свидетельствуют развитие стеноза уретры и формирование частичного рубцового фимоза, а впоследствии и злокачественная трансформация. Вместе с тем появление новых очагов в послеоперационном периоде свидетельствует о проявлении феномена Кебнера – в данном случае причиной

которого могло быть проведенное оперативное вмешательство [4]. Известно, что прогрессированию заболевания способствуют целый ряд триггеров: как химическое раздражение кожи половых органов мочой и калом при инконтиненции [5], так и травма кожи (известно, что более часто ГСАЛ возникает у рожавших женщин, чем у нерожавших, что объясняется травмой и феноменом Кебнера или послеоперационной травмой как в нашем случае). Следует подчеркнуть, что у нашего пациента дебют заболевания ГСАЛ произошел после травмы кожи крайней плоти. Представленный клинический случай демонстрирует недостаточную информированность врачей первичного звена о клинических проявлениях склероатрофического лишая, современных методах

лечения, а также об отсутствии порядка маршрутизации таких пациентов и установления за ними диспансерного наблюдения.

Список литературы / References

1. Lichen sclerosus in urological practice. Nyirady P, Borka K, Bánfi G, Kelemen Z. *Orv Hetil.* 2006 Nov 5; 147 (44): 2125–9.
2. Kirtschig G., Becker K., Günther A., et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29 (10): 1–43. DOI: 10.1111/jdv.13136.
3. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 911–914.
4. Todd P et al. Lichen sclerosus and the Koebner phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 262–263.
5. Owen CM, Yell JA. Genital lichen sclerosus associated with incontinence. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 209–210.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Игнатовский Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹. E-mail: derm@list.ru.
ORCID: 0000-0003-3048-2488

Лазарева Юлия Ростиславовна, врач-патологоанатом². E-mail: yrost71@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-9341-6894

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
²СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Игнатовский Андрей Викторович. E-mail: derm@list.ru.

About authors

Ignatovskiy Andrei V.¹, PhD Med, associate prof. at Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology Dept. E-mail: derm@list.ru.
ORCID: 0000-0003-3048-2488

Lasareva Yulia R.: pathologist². E-mail: yrost71@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-9341-6894

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Pathologoanatomic Bureau, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Ignatovsky Andrei V. E-mail: derm@list.ru.

Для цитирования: Игнатовский А. В., Лазарева Ю. Р. Случай рака полового члена у пациента со склероатрофическим лихеном. Медицинский алфавит. 2021; (9): 52–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-52-54>

For citation: Ignatovskiy A. V., Lasareva Yu. R. Case of penile cancer in patient with scleroatrophic lichen. *Medical alphabet.* 2021; (9): 52–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-52-54>



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ВЫСТАВКА

XV САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ 28-29 октября 2021

Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»

В программе конференции:

- Заседания по актуальным вопросам дерматологии, косметологии, венерологии, трихологии, дерматоонкологии, проблемам пигментации, наследственных заболеваний, ИППП
- Конкурс на представление сложного или редкого клинического случая
- Специализированная выставка
- Мастер-классы, творческие площадки, дискуссионные клубы
- ..и многое другое!

Посещение всех научных заседаний
и выставки бесплатно.

Предварительная регистрация
обязательна

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

до 23 апреля 2021

срок приема заявок
на доклад

до 11 июня 2021

срок приема тезисов

до 25 июня 2021

срок приема заявок
на представление сложного
или редкого клинического случая



Подробная информация
и регистрация на сайте:
www.congress-ph.ru
+7 (812) 677-31-56
welcome@congress-ph.ru

Применение PRP в дерматологии: обзор современных подходов

В. В. Бондаренко

АО «Клиника лазерной косметологии «Линлайн», Москва

РЕЗЮМЕ

За последние годы возможности врача-дерматолога в лечении больных хроническими дерматозами значительно расширились за счет появления новых высокоэффективных методик, таких как аутологичная плазма крови, обогащенная тромбоцитарными факторами роста (platelet-rich-plasma, PRP). Положительные результаты применения данной технологии благодаря входящим в ее состав факторам роста, цитокинам и другим биологически активным веществам, которые оказывают выраженное нормализующее влияние на процессы репарации и регенерации тканей, расширяют возможности ее использования при таких заболеваниях кожи, как эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, склеротрофический лишай, акне и постакне. Целью настоящего обзора стал анализ литературы, посвященный механизмам действия PRP у пациентов с дерматологическими заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутологичная плазма крови, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, PRP-терапия, плазмотерапия, аутогемотерапия, дерматология, акне, постакне, эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, склеротрофический лишай.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

PRP application in dermatology: review of current approaches

V. V. Bondarenko

Clinic of Laser Cosmetology 'Linline', Moscow, Russia

SUMMARY

In recent years, the possibilities of a dermatologist in the treatment of patients with chronic dermatoses have significantly expanded due to the emergence of new highly effective methods, such as autologous blood plasma enriched with platelet-rich-growth factors (platelet-rich-plasma, PRP). The positive results of using this technology due to its constituent growth factors, cytokines and other biologically active substances, which have a pronounced normalizing effect on the processes of tissue repair and regeneration, expands the possibilities of its use in such skin diseases as erosive and ulcerative lichen planus, sclerotic lichen, acne and post-acne. The aim of this review was to analyze the literature on the mechanisms of PRP action in patients with dermatological diseases.

KEY WORDS: autologous blood plasma enriched with platelet growth factors, PRP-therapy, plasma therapy, autohemotherapy, dermatology, acne, post-acne, erosive and ulcerative lichen planus, lichen sclerosis.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflicts of interest.

Введение

PRP-терапия представляет собой одну из методик плазмотерапии, при которой применяется собственная плазма пациента с более высокой, чем в цельной крови, концентрацией тромбоцитов. Получение такой плазмы становится возможным благодаря центрифугированию крови, в ходе которого происходит разделение форменных элементов за счет их разницы в весе [1]. Изучение свойств аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (ФР) ведется давно, однако о репаративной функции тромбоцитов стало известно сравнительно недавно [2–5].

В цитоплазме тромбоцитов депонируется большое количество ФР, хемокинов, цитокинов и адгезивных белков (фибриноген, фибрин и др.). Факторы роста – это пептиды небольшого размера, которые связываются с мембранными рецепторами и активируют разнообразные биологические ответные реакции в организме. В настоящее время ФР хорошо изучены, основными из них являются трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста кератиноцитов (KGF) и их изоформы [6]. Основные факторы роста содержатся в α-гранулах. они

играют важную роль в делении клеток, хемотаксисе, дифференцировке клеток и образовании новых кровеносных сосудов [7]. В электронно-плотных тельцах содержатся такие ФР, как серотонин, гистамин, дофамин, кальций и аденозин. Эти факторы оказывают важное влияние на процессы заживления ран. Гистамин и серотонин, высвобождаясь тромбоцитами, приводят к увеличению проницаемости капилляров, что обеспечивает доступ к раневому участку макрофагам.

Ведущими физиологическими активаторами тромбоцитов являются коллаген, тромбосан А2, тромбин и адениновый нуклеотид (АДФ). Их действие опосредуется через специализированные рецепторы в мембране тромбоцита. Согласно данным последних исследований, было установлено, что важную роль в активации тромбоцитов также играют ионы кальция, поэтому в препаратах PRP для оптимизации высвобождения ФР наиболее часто используют хлорид (иногда глюконат) кальция или собственный тромбин. После активации плазмы и высвобождения ФР посредством экзоцитоза они воздействуют на клетки-мишени с высокой аффинностью, создавая оптимальную среду для регенерации и репарации тканей [8].

Согласно общепринятой международной классификации, в зависимости от содержания тромбоцитов, лейкоцитов и фибрина, выделяют несколько разновидностей PRP:

- P-PRP – чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови (Pure Platelet Rich Plasma);
- L-PRP – обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (Leucocyte and Platelet Rich Plasma);
- P-PRF (Pure Rich Fibrin) – чистый обогащенный тромбоцитами фибрин;
- L-PRF (Leucocyte and Platelet Rich Fibrin) – обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин [9].

Современные протоколы позволяют получать как низкую концентрацию тромбоцитов (в 2,5–3,0 раза превышающую базовую), так и высокую (в 5,0 раза и выше базового уровня крови) [10]. Концентрация тромбоцитов в норме составляет 150–350 тыс. кл/мкл, наиболее эффективной концентрацией тромбоцитов в препаратах PRP считается концентрация 1 млн кл/мкл. Долгое время считалось, что повышенная концентрация тромбоцитов вызывает более выраженный эффект. Однако последние исследования показали, что более высокие концентрации тромбоцитов в препарате могут приводить к снижению пролиферации фибробластов. Поэтому до сих пор остается открытым вопрос о том, какая концентрация тромбоцитов в PRP является оптимальной для решения конкретных задач и существует ли зависимость от нее терапевтического эффекта [11].

Многие специалисты придерживаются мнения, что эффекты аутологичной плазмы крови, содержащей лейкоцитарный слой (buffy coat), обладают дополнительной биологической активностью, нежели системы, в которых он отсутствует. Нейтрофилы и моноциты, содержащиеся в buffy coat, играют определенную роль в балансе провоспалительного и противовоспалительного эффектов и могут по-разному влиять на процессы восстановления тканей [12]. При исследовании антибактериального действия PRP против штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* было установлено, что плазма оказывает выраженное бактериостатическое действие. Добавление buffy coat к PRP не приводит к повышению бактериостатического эффекта препарата, но, скорее всего, замедляет местную воспалительную реакцию [13]. Целесообразность применения лейкоцитарного слоя в препаратах аутологичной плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, является дискуссионной.

Не менее важным показателем, помимо концентрации тромбоцитов и лейкоцитов, является плотность фибрина. Так, применение препарата P-PRF (Pure Rich Fibrin), чистого обогащенного тромбоцитами фибрина, позволяет получить трехмерный фибриновый матрикс, который является естественным «носителем» (скаффолдом) для тромбоцитов и ФР. P-PRF способствует локальному увеличению концентрации ФР в очаге введения [14–16], что в совокупности с длительным высвобождением ФР тромбоцитами (до 7 дней) способствует развитию более выраженного и длительного клинического эффекта по сравнению с другими технологиями, это было доказано в исследованиях A. Scalfani (2009–2011).

Применение PRP в дерматологии

В настоящее время плазмотерапия с успехом применяется в различных областях регенеративной медицины. Но активнее всего аутологичная плазма крови, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, в последние годы используется в дерматологии, так как факторы роста, цитокины и другие биологически активные вещества способны оказывать нормализующее влияние на процессы восстановления поврежденных звеньев ДНК и заживления тканей.

Наиболее широкое применение PRP-терапия нашла при лечении пациентов с андрогенной алопецией (АГА), в настоящее время проведены десятки исследований, где данная технология демонстрирует положительные эффекты в виде уменьшения выпадения и повышения плотности волос [4, 17–23].

Многие авторы, принимающие участие в исследованиях по применению плазмотерапии для лечения АГА, отмечают следующую проблематику:

- на данный момент отсутствуют протоколы, в которых была бы прописаны частота и количество вводимой плазмы;
- отсутствуют данные по оценке профиля безопасности PRP.

Относительно безопасности применения плазмы в зарубежной литературе имеются единичные упоминания о том, что, будучи аутологичным препаратом, PRP лишен каких-либо серьезных побочных эффектов, кроме местных реакций в месте инъекции, таких как боль или вторичная инфекция, которых можно избежать при соблюдении надлежащих мер предосторожности. Митогенные эффекты PRP ограничиваются только усилением нормального процесса заживления и теоретически не являются мутагенными, так как высвобождаемые факторы роста не попадают в клетку или ее ядро, а только связываются с мембранными рецепторами и индуцируют механизмы сигнальной трансдукции [24].

Анализируя публикации, посвященные эффективности плазмотерапии в трихологии, можно сделать вывод, что требуется проведение рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с увеличением числа пациентов.

Гораздо меньше исследований, к сожалению, посвящено изучению эффективности PRP-терапии при лечении дерматологических заболеваний.

Так, в 2016 году И. В. Фирсова и соавт. оценили эффективность PRP-терапии в лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки ротовой полости [25]. Пациенты, принявшие участие в исследовании, были разделены на две группы: пациентам из первой проводилась стандартная терапия; пациентам из второй, помимо общепринятой терапии, дополнительно применялась аутоплазма. У пациентов, получавших PRP-терапию, положительная динамика наступила гораздо раньше – уже через неделю уменьшились диаметр очагов поражения, отечность. Процесс регенерации эпителия шел также быстрее у пациентов, получающих стандартную терапию в сочетании с аутоплазмой, что было подтверждено данными цитологического исследования. Кроме того, у пациентов, получающих лечение с применением

PRP, наблюдалось уменьшение количества нейтрофилов и кокковой микрофлоры. Таким образом, авторы делают выводы, что применение инъекций аутоплазмы в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта позволяет ускорить эпителизацию тканей при эрозивно-язвенных процессах, стабилизировать воспалительный процесс, позволяет ускорить процессы репарации тканей.

Не менее интересным исследованием, проведенным в 2017 году зарубежными врачами F. Casabona и соавт., стало изучение эффективности PRP-терапии при лечении склероатрофического лишая полового члена [26]. 45 пациентам мужского пола проводили инъекции PRP в очаги склероатрофического лишая. Количество процедур варьировало от 2 до 10. Срок наблюдения составил $17,60 \pm 5,63$ месяца. На фоне проведенного лечения у всех пациентов наблюдалось значительное улучшение клинической картины в виде уменьшения или исчезновения симптомов. Местная стероидная терапия, которая была отменена до лечения PRP, не была возобновлена ни у одного пациента. Исследователи полагают, что препаратами первой линии все же остаются кортикостероиды, однако PRP способствует более быстрой регенерации в местах рубцевания, уменьшает симптоматику и улучшает качество жизни. Для оценки долгосрочных результатов необходимо проведение новых исследований с участием большего количества пациентов.

В 2013 году Н. В. Просяникова и соавт. доказали эффективность применения аутоплазмы в лечении хронических язвенных дефектов нижних конечностей [27]. Для лечения пациентам применяли PRP в виде инъекций в края раны, а также в виде аппликации на всю поверхность язвенного дефекта, затем язву закрывали сухой стерильной салфеткой. Через сутки рану открывали и каждый день в течение недели проводили перевязку с раствором антисептика. У пациентов, которым проводилась PRP-терапия, процессы заживления тканей шли быстрее, снижался уровень микробной обсемененности, что было подтверждено данными гистологического и бактериологического исследования. В ходе исследования были сделаны выводы, что применение аутологичной плазмы является перспективным для решения проблемы длительно незаживающих ран, тем не менее остается еще множество неясных вопросов, требующих дальнейшего уточнения.

В литературе описаны единичные исследования, посвященные применению аутологичной плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста в качестве монотерапии при коррекции рубцов постакне. Так, в работе A. Redaelli с соавт. проводилась оценка эффективности применения PRP для коррекции рубцовых изменений кожи при постакне, а также морщин в области лица и шеи [28]. На протяжении 3 месяцев под наблюдением находились 23 пациента, которым раз в месяц трехкратно вводилась аутологичная плазма крови, обогащенная тромбоцитарными факторами роста. Эффективность лечения оценивалась при помощи дермоскопа, цифровой камеры, а также комплексной современной системы визуализации и специального медицинского программного обеспечения. Результаты оценивались через месяц после последнего сеанса. Авторами был сделан вывод, что применение PRP приводит к выравниванию текстуры кожи, тона и увеличению ее эластичности.

Для коррекции атрофических рубцов постакне также описано применение различных терапевтических комбинаций PRP с другими лечебными факторами.

В 2017 году S. Tenna и соавт. показали, что комбинированное введение PRP с аутологичным жиром может быть эффективно при коррекции атрофических рубцов после угревой болезни при самостоятельном применении или в сочетании с CO₂-лазером [29–31]. При данной технологии полученный аутологичный липоаспиракт подвергают специальной обработке – эмульгированию и фильтрации, после чего вводят с помощью тонкой иглы в зоны предполагаемой коррекции [32]. В полученном образце практически отсутствуют зрелые жировые клетки, но при этом имеется большое количество мезенхимальных стволовых клеток. Факторы роста, которые высвобождаются при PRP, приводят к лучшему усвоению мезенхимальных стволовых клеток, что в свою очередь приводит к увеличению пролиферации клеток и их дифференцировке. Результаты ряда клинических исследований показывают, что терапия методом микролипофилинга совместно с PRP приводила к увеличению толщины эпидермиса, усилению пролиферации фибробластов, увеличению синтеза коллагена [33, 34].

В 2018 году Олисовой О. Ю. и Авагяном Д. В. описан клинический случай ведения пациента в период реабилитации после сочетанного применения фракционной абляции CO₂-лазером и PRP с применением топических ретиноидов. Больному был проведен комплексный курс процедур, включающий четыре процедуры абляционного фототермолиза (АФТ) CO₂-лазером и восемь процедур внутридермального введения PRP. Курс внутридермального введения аутологичной плазмы был проведен с интервалом 14 дней. Первую процедуру проводили в день проведения процедуры АФТ, вторую – спустя 14 дней. Плазму вводили на глубину 1–2 мм папульной техникой с интервалом 1,5–2,0 см. В результате проведенной терапии у пациента наблюдалось уменьшение клинических проявлений атрофических рубцов постакне на коже лица и гипертрофических рубцов постакне на коже спины, отмечено улучшение регенерации кожи в местах атрофических и гипертрофических рубцов, повышение тургора, эластичности кожи, улучшение ее цвета [35]. Осложнений в ходе проводимых сочетанных процедур у пациента не отмечалось. С учетом того, что данное наблюдение было проведено на одном пациенте, для оценки эффективности и безопасности представленной терапевтической схемы требуются дополнительные исследования.

М. Asif и соавт. изучали эффективность и безопасность применения аппликаций PRP совместно с микроигльной терапией для лечения атрофических рубцов после угревой болезни [36]. Внутрикожные инъекции, а также местное нанесение PRP проводились на правой половине лица, в то время как в левую половину лица внутрикожно вводилась дистиллированная вода. Всего было проведено три сеанса лечения с интервалом месяц. В процессе лечения наблюдалось уменьшение глубины рубцов справа и слева, на 62,20 и 45,84 % соответственно. Такой результат стал возможен благодаря синергичному эффекту применения двух методик. В результате микроповреждений дермы с использованием микроигл происходит стимуляция синтеза коллагена. Факторы роста, которые высвобождаются при применении аутологичной плаз-

мы, способствуют миграции фибробластов в очаг воздействия, высвобождаемые ФР дополнительно стимулируют продукцию коллагена, запускают клеточную дифференцировку, а также оказывают противовоспалительный и антибактериальный эффект. Антибактериальное действие обеспечивается наличием в аутологичной плазме фибринопептида А, фибринопептида В и тимозина b-4. Данный эффект дополнительно обуславливают эффективность комбинации аппликационного применения PRP с травматизацией микроиглами [37, 38].

Выводы

Плазмотерапия представляет собой динамично развивающийся метод терапии, который активно внедряется в дерматологию. Однако метод все еще изучен не до конца, и требуется проведение полноценных долгосрочных исследований полезных свойств аутоплазмы, реализуемых посредством применения различных лечебных методик, изучение профиля безопасности PRP с дальнейшим составлением стандартизированных протоколов. Возможно, наиболее успешной формой PRP-терапии кожных заболеваний станет аппликационное применение аутологичной плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, что оказывает выраженный антибактериальный и противовоспалительный эффект, а отсутствие механической травмы исключает возможность появления новых элементов.

Список литературы / References

1. Chaudhari ND, Sharma YK, Dash K, Deshmukh P. Role of platelet-rich plasma in the management of androgenetic alopecia. *Int J Trichology*. 2012 Oct-Dec; 4 (4): 291-292.
2. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008 Dec; 1 (3-4): 165-174.
3. Esposito M. Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane Systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2010; 3 (1): 7-26.
4. Scalfani AP. Platelet-rich fibrin matrix (PRFM) for androgenetic alopecia. *Facial Plast Surg*. 2014; 30:219-224.
5. Arshdeep, Kumaran M. S. Platelet-rich plasma in dermatology: boon or a bane? *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2014; 80: 5-14.
6. Laccik, Dordik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*. 2010 March; 83 (1): 1-9.
7. Greco J, Brandt R. The effects of autologous platelet rich plasma and various growth factors on non-transplanted Miniaturized hair. *Hair Transplant Forum International*. 2009 March-April; 49-50.
8. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from Basic science to Clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009 Nov; 37 (11): 2259-2272.
9. Кошелева И. В., Шадыжева Л. И., Переверзина Н. О., Кливинская Н. А. Плазмотерапия: методы и области применения. *Лечащий врач* 2018. № 1, С. 59-66. Kosheleva I. V., Shadyzheva L. I., Pereverzina N. O., Livinskaya N. A. Plasmotherapy: methods and applications. *Attending physician* 2018. No. 1, 59-66.
10. Dhurat R, Suresh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014 Oct-Dec; 7 (4): 189-197.
11. Graziani F, Ivanovski S, Cel S, et al. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Apr. 17 (2): 212-219.
12. Tuomi H, Best TM. The inflammatory response: friend or enemy to muscle tissue? *Br J Sports Med*. 2003 Aug; 37 (4): 284-286.
13. Anitua E, et al Antibacterial effect of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strains. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Aug; 37 (6): 652-657.
14. Scalfani A. Safety, efficacy and utility of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Arch Facial Plast Surg*. 2011; 13 (4): 247-250.
15. Scalfani A. Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. *J Cosm Dermatol*. 2010; 9: 66-71.
16. Scalfani A. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic Surgery. *Arch Facial Plast Surg*. 2009; 25 (4): 271-276.
17. Пахомова Е. Е., Смирнова И. О. Молекулярно-биологические и клинические аспекты применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении андрогенетической алопеции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16(6): 16-22. Pakhomova E. E., Smirnova I. O. Molecular-biological and clinical aspects of the use of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic alopecia. *Clinical dermatology and venereology*. 2017; 16 (6): 16-22.
18. Park KY, Kim H K, Kim BJ, Kim MN. Lettcr: platelet-rich plasma for treating male pattern baldness. *Dermatol Surg*. 2012 Dec; 38 (12): 2024-2044.
19. Betsi EE, Germain E, Kalbarmatten DF, et al. Platelet-rich plasma injection is effective and safe for the treatment of alopecia. *Eur J Plast Surg*. 2013; 36: 407-412.
20. Cervelli V, Garcovich S, Bielli A, et al. The effect of autologous activated platelet rich plasma (AA-PRP) injection on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. *Biomed Res Int* 2014.
21. Khatu SS, More YE, Gokhale N R, et al. Platelet-rich plasma in androgenic alopecia: Myth or an effective tool. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014; 7: 107-110.
22. Gkini MA, Kouskoukis AE, Tripsianis G, et al. Study of platelet rich plasma injection in the Treatment of androgenetic alopecia through a one year period. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014; 7: 213-219.
23. Рагимов Г. А., Олисова О. Ю., Егорова К. Г. Неактивированная тромбоцитарно-лейкоцитарная аутоплазма в лечении нерубцовых алопеций. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2016; 19 (6): 369-377. Ragimov G. A., Olishova O. Yu., Yegorova K. G. Non-activated platelet therapy-leukocyte autoplasm in the treatment of non-tubercular alopecia. *Russian Journal of Skin Diseases and venereal diseases* 2016; 19 (6): 369-377.
24. Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 1119-21.
25. Фирсова И. В., Поройский С. В., Македонова Ю. А., Питерская Н. В., Михальченко В. Ф. Эффективность PRP-терапии при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Вестник ВолГМУ* 2016. Вып. 1 (57). Firsova I. V., Poroysky S. V., Makedonova Yu. A., Piterskaya N. V., Mikhailchenko V. F. Effectiveness of PRP therapy in erosive and ulcerative form of lichen planus the oral mucosa. *Vestnik VolgSMU* 2016. Issue 1 (57).
26. Casabona F., Gambelli I., Casabona F., Santi P., Santori G., Baldelli I. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosus: the impact on tissue repair and patient quality of life. *Int Urol Nephrol*. 2017, Apr; 49 (4): 573-580.
27. Просьянникова Н. В., Липова Е. В., Покровский К. А., Тарасенко Г. Н. Тромбоцитарная масса при хронических язвенных дефектах кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013. № 2. С. 20. Prosyannikova N. V., Lipova E. V., Pokrovsky K. A., Tarasenko G. N. Platelet mass in chronic ulcerative skin defects. *Russian Journal of Skin and venereal diseases*. 2013. No. 2. p. 20.
28. Redaelli A., Romano D., Marciano A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9 (5): 466-472.
29. Tenna S., Cogliandro A., Barone M., Panastiti V., Tirindelli M., Nobile C., Persichetti P. Comparative Study Using Autologous Fat Grafts Plus Platelet-Rich Plasma With or Without Fractional CO2 Laser Resurfacing in Treatment of Acne Scars: Analysis of Outcomes and Satisfaction With FACE-Q. *Aesthetic Plast Surg*. 2017, Jun; 41 (3): 661-666.
30. Barone M., Tenna S., Cogliandro A., Panastiti V., Nobile C., Persichetti P. Application of regenerative medicine in treatment of acne scars. *Plast Aesthet Res*. 2016; 3: 235-239.
31. Lo Furno D., Tamburino S., Mannino G., Gili E., Lombardo G., Tarico M. S., Vancheri C., Giuffrida R., Perrotta R. E. NANOFAT 2.0: experimental evidence for a fat grafting rich in mesenchymal stem cells. *Physiol Res*. 2017, Apr 12.
32. Cervelli V., Gentile P., Grimaldi M. Regenerative surgery: use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers *Aesthetic Plast Surg*. 2009; 33: 340-345.
33. Marco K., Marazzi M., Luisa Torre M. L., Vigo D. Fat injection for cases of severe burn outcomes: a new perspective of scar remodeling and reduction. *Aesthetic Plast Surg*. 2008; 32: 465-469.
34. De Benito J., Fernandez I., Nanda V. Treatment of depressed scars with a dissecting cannula and an autologous fat graft. *Aesthetic Plast Surg*. 1999; 23: 367-370.
35. Олисова О. Ю., Авагян Д. В. Терапия рубцов постакне при сочетании применения аблятивного фототермолиза СО2-лазером и аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2018; 21 (1): 48-52. Olishova O. Yu., Avagyan D. V. Post-acne scar therapy with the combined use of ablative photothermolysis with a CO2 laser and autologous platelet-rich plasma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2018; 21 (1): 48-52.
36. Asif M., Kanodia S., Singh K. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling versus microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study. *J Cosmet Dermatol*. 2016, Dec; 15 (4): 434-443.
37. Bharadwaj D. Collagen induction therapy with dermaroller. *Community Based Med J*. 2012; 1: 35-37.
38. Majid I. Microneedling therapy in atrophic facial scars: an objective Assessment. *J Cutan Aesthet Surg*. 2009; 2: 26-30.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторе

Бондаренко Валерия Васильевна, врач-дерматолог, косметолог
ORCID: 0000-0003-0177-3673

АО «Клиника лазерной косметологии «Линлайн», Москва

Для переписки: E-mail: bondarenko@linline.ru

About author

Bondarenko Valeria V., dermatologist. ORCID: 0000-0003-0177-3673

Clinic of Laser Cosmetology 'Linline', Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: bondarenko@linline.ru

Для цитирования: Бондаренко В. В. Применение PRP в дерматологии: обзор современных подходов. *Медицинский алфавит*. 2021; (9): 55-58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-55-58>

For citation: Bondarenko V. V. PRP application in dermatology: review of current approaches. *Medical alphabet*. 2021; (9): 55-58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-55-58>



Эффективность микронидлинга в коррекции инволютивных изменений кожи

М. А. Авагумян¹, С. Н. Грес²

¹Медицинский научно-образовательный центр (университетская клиника) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

В клинической практике, как правило, у пациентов с инволютивными изменениями отмечается фотоповреждение на фоне физиологического старения, что должно учитываться при выборе метода коррекции. Перспективным можно считать микронидлинг, в том числе с применением PRP и гиалуроновой кислоты.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 50 пациентов, которые были разделены на три группы: первая группа – 18 пациентов получали микронидлинг и PRP; вторая группа – 17 человек применяли микронидлинг гиалуроновой кислоты, третья группа – 15 пациентов получали микронидлинг. Проводили четыре процедуры с интервалом 4 недели.

Результаты исследования. Совокупная оценка регресса клинической симптоматики с учетом индекса дерматологического статуса показала преимущества микронидлинга PRP: в среднем по группе индекс снизился на 86%. Во второй группе в среднем по группе индекс снизился на 56%, в третьей группе – 41%.

Выводы. Микронидлинг – эффективная безопасная методика коррекции инволютивных изменений кожи лица, в том числе при сочетании с признаками фотостарения. Для повышения эффективности микронидлинга рекомендуется непосредственно после процедуры применение аутологичной плазмы с клетками в методике накожного нанесения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инволютивные изменения кожи, фотостарение, микронидлинг, PRP, гиалуроновая кислота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of microneedling in correction of involutive skin changes

M. A. Avagumyan¹, S. N. Gres²

¹Medical Research and Educational Centre (University Clinic) of Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

In clinical practice, as a rule, patients with involutive changes as well as have a photodamage, it should be considered when choosing a method of correction. Microneedling, including the use of PRP and hyaluronic acid, are very promising methods.

Material and methods. There were 50 patients under observation, who were divided into three groups: 1st group – 18 patients received microneedling and PRP, 2nd group – 17 people used microneedling of hyaluronic acid, 3rd group – 15 patients received microneedling. Four procedures were performed with an interval of 4 weeks.

Results. According to dermatological status index, PRP microneedling showed the effectiveness, the index decreased by 86% in the group. In group 2, the average index for the group decreased by 56%, in group 3 – 41%.

Conclusions. Microneedling is an effective safe method for correcting involutive changes in the skin of the face, combined with signs of photoaging. To increase the effectiveness of microneedling, it is recommended to use autologous plasma with cells directly after the procedure application into the form of the film.

KEY WORDS: involutive skin changes, photoaging, microneedling, PRP, hyaluronic acid.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность исследования

Повреждающее действие ультрафиолетового излучения на кожу, а также вклад в формирование клинических признаков хроно- и фотостарения хорошо изучены. Согласно эндогенной концепции старения кожи данный процесс рассматривается как генетически запрограммированный, в то время как экзогенная теория определяет процесс старения как результат воздействия внешних факторов, среди которых основным является ультрафиолетовое излучение. Безусловно, обе теории не могут в полной мере объяснить сущность процессов старения и скорее являются взаимодополняющими [1].

Процессы повреждения, вызываемые ультрафиолетовым излучением, изучены хорошо. Известно, что УФ-лучи (320–400 нм) – не задерживаются озоновым слоем, проникают через роговой слой. Свет поглощается, частично отражается и рассеивается в тканях при прохождении через них, так что глубокие слои дермы достигает лишь 20–30%

УФА [2]. УФВ-лучи (280–320 нм) частично задерживаются озоновым атмосферным слоем, и более чем на 70% отражаются эпидермисом, при этом 20% поглощаются поверхностными слоями, таким образом, в дерму проникает менее 10% В-лучей [2]. УФВ-спектр называют эритемной областью УФ-излучения, которая и ответственна за возникновение солнечного ожога и загара. УФА не вызывает эритемы (минимальная эритемная доза УФА лучей в тысячу раз больше, чем эритемная доза УФВ), однако именно эта область УФ-излучения главным образом обуславливает развитие ближайших и отдаленных негативных последствий, а также развитие УФ-индуцированного старения кожи [3]. При взаимодействии квантов света молекулы переходят в нестабильное состояние, в результате образуются как достаточно стабильные соединения, так и свободные радикалы, и активные формы кислорода, которые как раз и вызывают повреждение биологических молекул. Белки

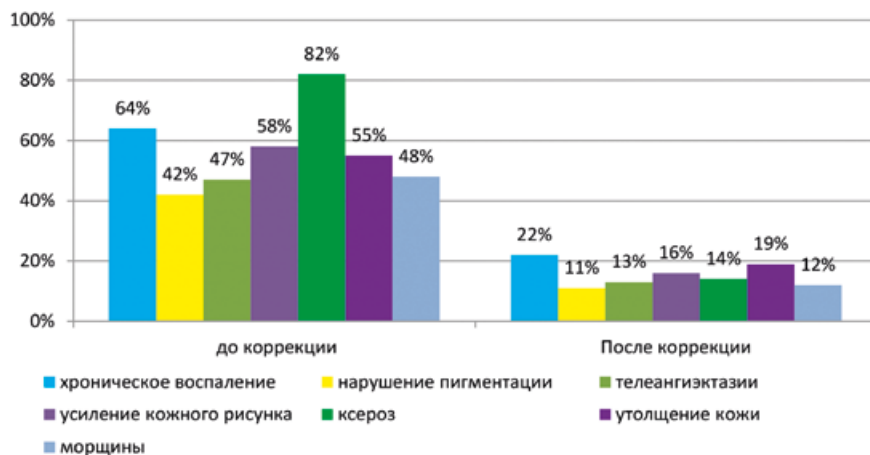


Рисунок 1. Снижение степени выраженности клинических симптомов хроностарения и фотостарения (первая группа).

и нуклеиновые кислоты являются основными хромофорами для УФВ, поэтому они в большей степени повреждаются [2].

Принято выделять ближайшие и отдаленные негативные эффекты ультрафиолетового воздействия, имеющие различные клинические проявления и обусловленные различными спектральными диапазонами УФВ. К ближайшим (острым) клиническим признакам (преимущественно вызываются УФВ-лучами) относят эритему вплоть до развития солнечного ожога, ятрогенный ксероз и пигментацию кожи. Отдаленные (хронические) эффекты, спровоцированные УФА-лучами – это фотостарение, сосудистые, пигментные изменения и развитие пограничных, а также злокачественных новообразований кожи [2, 4, 5]. Нарушения пигментации проявляются в виде веснушек (эфелид), солнечного лентиги, дисхромии, хронического каплевидного идиопатического гипомеланоза и пойкилодермии Сиватта [5, 6]. Этот комплекс клинических проявлений в англоязычной литературе получил название «кожа, поврежденная солнцем» (sun-damaged skin). Сосудистые изменения в результате длительной экспозиции УФО представлены стойкой диффузной эритемой, формированием телеангиэктазий, экхимозов. Также фотостарение клинически проявляется ксерозом, усиленным кожным рисунком, снижением тургора и эластичности, ухудшением качественных характеристик кожи [6, 7]. В клинической практике, как правило, у пациентов с инволютивными изменениями отмечается фотоповреждение на фоне физиологического старения, что должно учитываться при выборе метода коррекции. Перспективным можно считать микронидлинг, в том числе с применением PRP и гиалуроновой кислоты.

Материал и методы

Критерии включения: пациенты в возрасте от 50 до 60 лет с признаками фотостарения и хроностарения кожи лица, подписание информированного согласия, высокая комплаентность. **Критерии не включения:** воспалительные заболевания в месте воздействия, аллергические реакции в анамнезе,

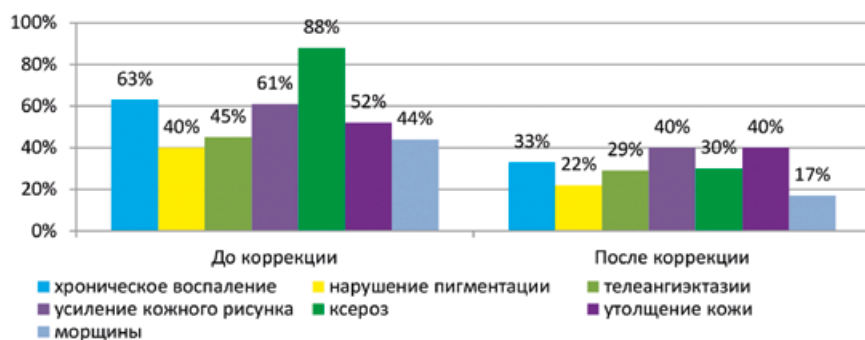


Рисунок 2. Снижение степени выраженности клинических симптомов хроностарения и фотостарения (вторая группа).

аутоиммунные заболевания, прием иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, ретиноидов.

Под наблюдением находилось 50 пациентов, которые, в зависимости от метода терапии инволютивных изменений, были разделены на три группы: первая группа – 18 пациентов получали процедуры комбинированной терапии – микронидлинг и PRP; вторая группа – 17 человек, в восстановительной коррекции которых применяли микронидлинг гиалуроновой кислоты; третья группа – 15 пациентов получали микронидлинг.

Для проведения микронидлинга использовались микроиглы (аппарат для микронидлинга Ultima-N 2-W). Травма в дерме инициирует заживление ран и высвобождение фактора роста, что приводит к синтезу коллагена и эластина [8]. Проводили четыре процедуры с интервалом 4 недели. В первой группе непосредственно после микронидлинга на поверхность кожи наносили аутологичную плазму с клетками (PRP), во второй – стабилизированную гиалуроновую кислоту.

За день до процедуры и 3 дня после все пациенты получали валацикловир в дозе 500 мг для профилактики герпесвирусной инфекции. Постпроцедурный уход включал использование дерматокосметики с декспантенолом, фотозащиту (SPF 30+).

Эффективность методов оценивали с помощью индекса дерматологического статуса (ИДС) в баллах с учетом следующих симптомов: воспаление, усиление кожного рисунка, морщины, пигментация, ксероз, телеангиэктазии, утолщение кожи. Оценку эффективности проводили через 20 недель от начала терапии.

Результаты исследования

Степень выраженности клинических признаков у пациентов варьировала от 35 % (телеангиэктазии) до 88 % (ксероз). Наиболее выраженная положительная динамика в отношении всех клинических признаков отмечалась в первой группе: в среднем по группе клиническая симптоматика разрешилась на 82 % (рис. 1). Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности разработанного комбинированного метода, включающего микронидлинг с аутологичной плазмой с клетками.

Во второй группе отмечались однонаправленные сдвиги: степень выраженности клинических симптомов в среднем уменьшилась на 57% (рис. 2). В третьей группе – на 38% (рис. 3). Таким образом, микронидлинг с гиалуроновой кислотой показал более умеренную эффективность в отношении коррекции симптомов хроно- и фотостарения по сравнению с микронидлингом аутологичной плазмы с клетками. Монотерапия микронидлингом также показала умеренную эффективность, что, по-видимому, свидетельствует о необходимости проведения большего количества процедур.

Совокупная оценка регресса клинической симптоматики с учетом индекса дерматологического статуса (ИДС) показала преимущества комбинированного метода. При легкой степени тяжести редукция индекса составила 89,3%, при второй степени – 85,8%, при третьей степени – 83,6% (рис. 4). Таким образом, в среднем по группе индекс снизился на 86,0%.

Во второй группе при легкой степени тяжести редукция индекса составила 62,9%, при второй степени тяжести – 60,5%, в то время как при третьей степени снижение составило лишь 42,7% (рис. 5). Таким образом, в среднем по группе индекс снизился на 56,0%.

В третьей группе при I степени тяжести отмечалось снижение индекса ИДС на 58,3%, а при II и III степени тяжести – на 36,6 и 28,6% соответственно (рис. 6). В среднем по группе редукция индекса ИДС составила 41,0%.

Следует отметить, что ни у одного пациента не было отмечено возникновение побочных эффектов, непосредственно при проведении процедуры микронидлинга отмечалась болезненность различной степени выраженности, эритема, носящая проходящий характер (до 3–6 часов) и экхимозы.

Выводы

1. В клинической практике у части пациентов симптомы хроностарения накладываются на уже имеющиеся симптомы фотоповреждения, что необходимо учитывать при выборе метода коррекции.
2. Микронидлинг – эффективная безопасная методика коррекции инволютивных изменений кожи лица, в том числе при сочетании с признаками фотостарения.
3. Для повышения эффективности микронидлинга рекомендуется непосредственно после процедуры применение аутологичной плазмы с клетками в методике накожного нанесения.

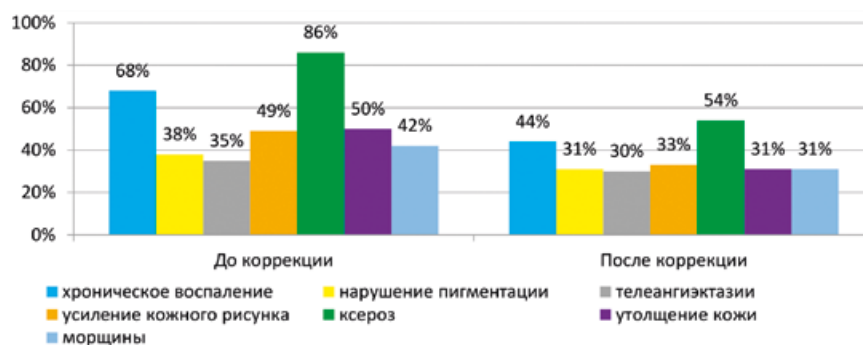


Рисунок 3. Снижение степени выраженности клинических симптомов хроностарения и фотостарения (третья группа).

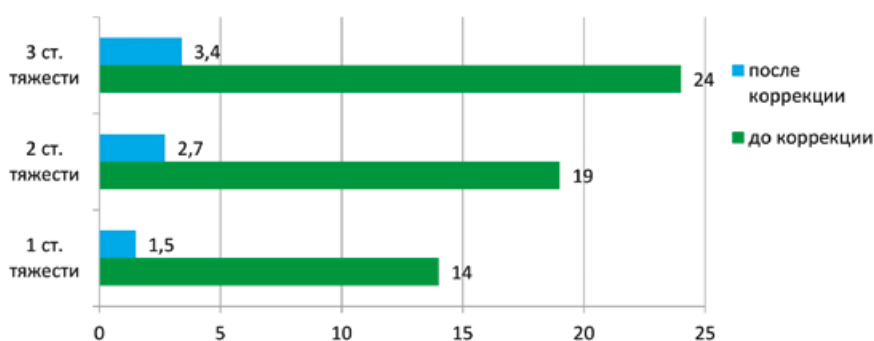


Рисунок 4. Динамика изменения индекса ИДСу пациентов первой группы под влиянием лазерной биоревитализации и микротоковой терапии.

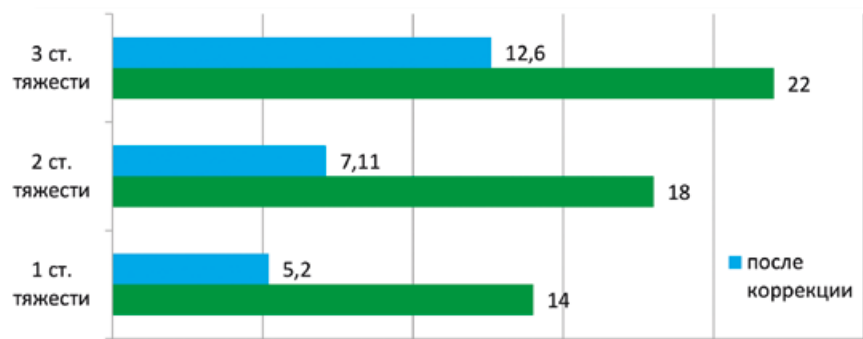


Рисунок 5. Динамика изменения индекса ИДСу пациентов второй группы под влиянием лазерной биоревитализации.

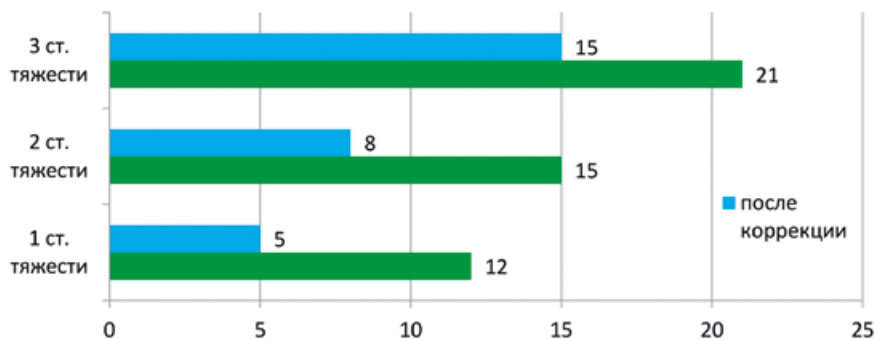


Рисунок 6. Динамика изменения индекса ИДСу пациентов третьей группы под влиянием микротоковой терапии.

Список литературы / References

1. Пассватер Р. Свободнорадикальная теория старения. Косметика и медицина. 1998. № 2. С. 7–13.
Pasvater R. Free radical theory of aging. Cosmetics and medicine. 1998. No. 2. P. 7–13.
2. Потекеев Н. Н., Круглова Л. С. Индустрия искусственного загара. Les nouvelles esthétiques. 2013. № 1 (77). С. 2–6.
Potekeev N. N., Kruglova L. S. Artificial tanning industry. Les nouvelles esthétiques. 2013. No. 1 (77). P. 2–6.
3. Мелихова В. Влияние УФ-излучения на клетки кожи. Косметика и медицина. 2006. № 3. С. 10–16.
Melikhova V. Influence of UV radiation on skin cells. Cosmetics and medicine. 2006. No. 3. P. 10–16.
4. Elsaie ML. Cutaneous remodeling and photorejuvenation using radiofrequency devices. Indian J Dermatol. 2009; 54: 201–5.
5. Jones S.K., Moseley H., Mackie R.M. UVA-induced melanocytic lesions. Br J Dermatol 1987; 217: 111–5.
6. Gilchrist B.A. Skin aging and photoaging: an overview. J Am Acad Dermatol. Sep 1989. 21 (3 Pt2). P. 610–3.
7. Круглова Л. С. Основные правила и рекомендации по загару в солярии. Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 2. С. 128–133.
Kruglova L. S. Basic rules and recommendations for tanning in a solarium. Clinical dermatology and venereology. 2012. No. 2. P. 128–133.
8. Napolini AP, Boza JC, da Silva VD, et al. Efficacy of microneedling versus fractional non-ablative laser to treat striae alba: a randomized study. Am J Clin Dermatol. 2019; 20: 277–87.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Авагумян Мария Армаисовна, врач-дерматовенеролог, косметолог¹.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1898-678X>

Гресь София Николаевна, врач-дерматовенеролог, косметолог, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены².
E-mail: dubina-sn@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-1681-0273

¹Медицинский научно-образовательный центр (университетская клиника) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

²ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Гресь София Николаевна. E-mail: 89104679102@mail.ru.

About authors

Avagumyan Maria A. dermatovenerologist, cosmetologist¹.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1898-678X>

Gres Sofia N., dermatovenerologist, cosmetologist, assistant at Dept of Public Health, Health and Hygiene². E-mail: dubina-sn@rudn.ru.
ORCID: 0000-0002-1681-0273

¹Medical Research and Educational Centre (University Clinic) of Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

For correspondence: Gres Sofia N. E-mail: 89104679102@mail.ru.

Для цитирования: Авагумян М. А., Гресь С. Н. Эффективность микронидлинга в коррекции инволютивных изменений кожи. Медицинский алфавит. 2021; (9): 59–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-59-62>

For citation: Avagumyan M. A., Gres S. N. Effectiveness of microneedling in correction of involutive skin changes. Medical alphabet. 2021; (9): 59–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-59-62>



17 - 20 июня 2021
Санкт-Петербург



SCIENCE / PRACTICE / BEAUTY
AESTHETIC CONGRESS-2021

II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
**Мультидисциплинарная
эстетическая медицина**

Регистрация участников на официальном сайте: spbcongress.com
Общие вопросы: info@spbcongress.com



Современные представления о красном плоском лишае вульвы

С. И. Суркичин¹, И. А. Аполихина², Р. Ю. Майоров¹, М. Авин³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

³ООО Медицинский центр «Столица», Москва

РЕЗЮМЕ

Красный плоский лишай (КПЛ) – это Т-клеточно-опосредованный воспалительный дерматоз с до конца не ясной этиологией, поражающий кожу, ногти и слизистые оболочки. В статье обозначены современные представления о красном плоском лишае, поражающем вульву. Рассмотрены вопросы этиопатогенеза, клинической картины, дифференциальной диагностики различных форм данного дерматоза. Подробно описана гистопатологическая картина КПЛ вульвы. Рассмотрены возможные осложнения, в том числе анатомические нарушения архитектоники вульвы и риск злокачественной трансформации. Представлены различные методики лечения при данном заболевании, схемы местного лечения, даны обзор системных препаратов, а также альтернативные подходы к ведению пациенток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: красный плоский лишай, КПЛ вульвы, этиология, патогенез, диагностика, гистология, местное лечение, системное лечение, ФДТ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern ideas about lichen planus of vulva

S. I. Surkichin¹, I. A. Apolikhina², R. Yu. Mayorov¹, M. Avin³

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia

³Medical Center 'Stolitsa', Moscow, Russia

SUMMARY

Lichen planus (LP) is a T-cell-mediated inflammatory dermatosis with an unclear etiology that affects the skin, nails and mucous membranes. The article outlines modern ideas about lichen planus, affecting the vulva. The issues of etiopathogenesis, clinical picture, differential diagnosis of various forms of this dermatosis are considered. The histopathological picture of vulvar LPL is described in detail. Possible complications, including anatomical abnormalities of the vulvar architectonics and the risk of malignant transformation, are considered. Various methods of treatment for this disease, local treatment regimens are presented, an overview of systemic drugs is given, as well as alternative approaches to patient management.

KEY WORDS: lichen planus, vulvar LP, etiology, pathogenesis, diagnosis, histology, local treatment, systemic treatment, PDT.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Красный плоский лишай (КПЛ) – это Т-клеточно-опосредованный воспалительный дерматоз с до конца неясной этиологией, поражающий кожу, ногти и слизистые оболочки. Часто в процесс вовлекаются половые органы, высыпания на них довольно специфичны и характеризуются разнообразием. Скорее всего, это связано с особыми параметрами среды: на коже вульвы более высокая температура и влажность, кислая pH, специфическая бактериальная флора, которые, вероятно, влияют на клиническую картину. Заболевание может поражать вульву как изолированно, так и в сочетании с проявлениями на коже, слизистых оболочках и ногтях [1–3]. КПЛ вульвы подразделяется на несколько основных клинических вариантов: классический тип или папулосквамозный, гипертрофический и эрозивный [4, 5]. Наиболее часто данный дерматоз наблюдается у людей в возрасте 30–60 лет, чаще заболевание встречается у женщин. КПЛ редко встречается у детей, только 5% случаев заболевания приходится на пациентов детского возраста [6].

Цель данного обзора – систематизация и анализ основных клинических форм КПЛ, поражающих вульву.

Этиопатогенез и факторы риска

Этиология КПЛ малоизучена, однако выделяют факторы риска, приводящие к данной патологии.

Иммуногенетические факторы

КПЛ – это сложное заболевание, которое может быть вызвано или спровоцировано генетическими нарушениями и (или) факторами окружающей среды. Встречаются семейные случаи, что может свидетельствовать о возможной генетической предрасположенности [7, 8]. Полиморфизмы генов различных маркеров HLA, а также воспалительных цитокинов и хемокинов связаны с наличием данного дерматоза. Наиболее распространенными являются HLA-A3, HLA-DR 1, HLA-DRB 1*0101, HLA-DQ1, HLA-DQB 1*0201. Причинно-следственная связь этих полиморфизмов, хотя и неясна, поддерживает гипотезу аутоантигена [9].

Клинические факторы

Сопутствующие факторы и патологические состояния, наблюдаемые при ЛП, включают стресс, тревогу, вирус гепатита С, аутоиммунные заболевания, внутренние злокачественные новообразования, дислипидемию

и вирусные инфекции [10]. Среди дерматологических ассоциаций выделяют очаговую алопецию, вульгарную и паранеопластическую пузырчатку, герпетический дерматит Дюринга, буллезный пемфигоид, атопический дерматит, псориаз, витилиго, ограниченную склеродермию, дерматомиозит и, наиболее часто встречающийся, склероатрофический лишай. К другим коморбидностям относят заболевания печени, HCV-инфекцию, ВПЧ, HHV-7, язвенный колит, хронический гастрит, тревогу или стресс, депрессию, целиакию, системную красную волчанку, рассеянный склероз, гипотиреоз, тиреоидит Хашимото и др. [9]

Патогенез красного плоского лишая не определен, хотя многие исследования подтвердили иммунологический механизм. Роль Т-лимфоцитов была подчеркнута цитотоксической активностью CD8⁺ Т-лимфоцитов, ответственных за повреждение кератиноцитов. В исследовании R. Gupta, B. Bansal 2009 года иммуногистохимия для Т-клеток показала специфическую локализацию CD8-позитивных клеток, связанных с нарушением базальной мембраны, на стыке слизистой оболочки и подслизистой, что подтверждает роль CD8-позитивных Т-клеток в патогенезе этого заболевания [11].

Клиническая картина

Чаще всего клиника классического КПЛ вульвы представлена в виде хорошо очерченной односторонней или окружной гомогенной, слегка приподнятой бляшки. Цвет высыпаний – красный, фиолетовый, коричневый или серо-белый. Данная форма развивается у 50% женщин с локализацией дерматоза на коже или в полости рта. В большинстве случаев протекает бессимптомно.

Гипертрофическую форму можно описать в виде окружной эритемы, распространяющейся на малые и частично на большие половые губы, переходящей латерально в серо-розовую лихенификацию. Отмечается выраженный отек в зоне поражения. Гипертрофический КПЛ встречается редко и локализуется на коже промежности или в перианальной области и никогда не обнаруживается на слизистой оболочке влагалища. Данная форма также характеризуется бородавчатыми разрастаниями, которые могут изъязвляться или инфицироваться, в результате чего может появиться болезненность в области высыпаний [12].

Эрозивный тип наиболее часто встречается на вульве. Характерными признаками являются хорошо выраженные розово-красные эрозии, часто с белой гиперкератотической линейной границей. Данная форма КПЛ опасна прежде всего осложнениями: у пациентов с поздней стадией заболевания могут развиться значительные рубцы, резорбция половых губ и клиторального капюшона, стриктуры, синехии, в некоторых случаях полное слияние больших половых губ и стеноз вагинального интритуса [13].

Диагностика

Диагностические критерии эрозивного КПЛ

В 2013 году R. C. Simpson, K. S. Thomas и др. систематизировали диагностические критерии эрозивного красного плоского лишая, поражающего вульву, шесть из которых были клиническими, а три – патоморфологическими:

1. наличие хорошо отграниченных эрозий или «глазурованной» эритемы;
2. наличие гиперкератотической белой каймы на эритематозных участках или эрозиях и сетка Уикхема;
3. симптомы боли или жжения;
4. рубцевание или потеря нормального строения половых органов;
5. наличие воспаления слизистой влагалища;
6. вовлечение других участков слизистой оболочки;
7. наличие четко выраженного воспалительного инфильтрата в поверхностных слоях дермы, включая дермоэпидермальный переход;
8. наличие воспалительной полосы, состоящей преимущественно из лимфоцитов;
9. признаки дегенерации базального клеточного слоя, например тельца Сиватта, аномальные кератиноциты или базальный апоптоз [14].

Патоморфология

Классические поражения при КПЛ вульвы проявляются компактным ортокератозом, клиновидным гипергранулезом, акантозом эпидермиса, некротическими кератиноцитами внутри эпидермиса (коллоидные тельца Сиватта), базальной вакуолизацией, гребнями с «пилообразным» внешним видом и плотным лентовидным лимфоцитарным инфильтратом в сосочковом слое дермы, переходящим на дермо-эпидермальное соединение. При локализации поражений на слизистых оболочках наблюдается паракератоз, в то время как «пилообразный» ретикулярный гребень и «клиновидный» гипергранулез менее выражены [15].

Для гипертрофической формы характерны: чешуйчатая корочка с выраженным нерегулярным акантозом и плотным инфильтратом, апоптотические тельца и скваматизация преимущественно с вовлечением вершин сосочковых отростков.

При патоморфологическом исследовании эрозивного КПЛ вульвы видна эпидермальная эрозия или изъязвление с четко визуализируемым воспалительным компонентом; забор материала для биопсии лучше производить по краю эрозии, так как именно в этой области выявляются типичные для КПЛ изменения [16].

Малигнизация

Существует ли связь между КПЛ вульвы и карциномой? В 2017 году Pia Halonen, Maija Jakobsson и др. было проведено масштабное ретроспективное когортное исследование 13 100 женщин, благодаря которому стало известно, что риск развития рака вульвы среди пациентов с КПЛ вульвы повышен. Вероятность малигнизации была самой высокой при наблюдении менее года, но оставалась повышенной в группе пациентов с наблюдением от 1 до 5 лет. Риск развития вагинального рака не был повышен только в двух наблюдаемых случаях рака. До этого исследования считалось, что риск карциномы вульвы минимален, оказалось, что это не так [17].

Красный плоский лишай является фактором риска развития веррукозной формы карциномы. Этот вид рака, развивающийся в области высыпаний при КПЛ вульвы, имеет весьма агрессивный характер, в связи с чем очень актуально вовремя поставить правильный диагноз [18].

Дифференциальная диагностика

Псориаз вульвы часто проявляется неспецифической, плохо выраженной эритемой. Диагноз основывается на клинической картине и патоморфологии. Высыпания часто локализуются на волосистой коже вульвы, включая лобок и большие половые губы, при этом слизистая оболочка не затронута, представлены сливающимися небольшими эритематозными бляшками. У пациентов с генитальным псориазом высокая склонность к поражению ногтевых пластин. Диагностика может быть осложнена присоединением инфекции, контактным дерматитом или простым хроническим лишаем. Гистологические признаки псориаза вульвы сходны с таковыми при негенитальном псориазе, однако типичные признаки могут быть едва заметны. Данный дерматоз характеризуется паракератозом, скоплениями нейтрофилов в роговом слое (микроабсцессы Мунро), скоплениями нейтрофилов в эпидермисе (спонгиозные пустулы Когоя), регулярным эпидермальным акантозом, истончением супрапапиллярных пластинок, потерей зернистого слоя и расширением сосудов в сосочковой дерме [19–21].

Склероатрофический лишай является хроническим воспалительным состоянием кожи, способным проявляться на любом участке тела у мужчин, женщин и детей, но чаще всего поражает аногенитальную область взрослых женщин. Большинство пациентов жалуются на зуд, жжение или боль, однако некоторые из них могут протекать бессимптомно. Диспареуния может возникать в условиях рубцевания, что приводит к сужению влагалищного интритуса. Вовлечение перианальной области может привести к боли при дефекации с последующим запором. Симптомы могут быть прогрессирующими или рецидивирующими, а спонтанная ремиссия встречается редко. Экстрагенитальное поражение встречается менее чем у 20% больных. Следует рассмотреть возможность скрининга на наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, таких как заболевания щитовидной железы, очаговая алопеция и витилиго. Склероатрофический лишай может затрагивать малые и большие половые губы, клитор, клиторальный капюшон, промежность. Высыпания представлены в виде ограниченного или широко распространенного побледнения с морщинистой текстурой. Кроме того, могут присутствовать трещины, эрозии, экхимозы и пигментные изменения. Следует отметить, что влагалище и шейка матки затронуты редко. Биопсия может помочь отличить склероз лишайника от красного плоского лишая и исключить злокачественную трансформацию в плоскоклеточный рак. Гистологические признаки могут варьироваться в зависимости от хроничности поражения, однако характерен лихеноидный воспалительный инфильтрат. Хорошо развитые очаги поражения обычно имеют тонкий атрофический эпидермис, поверхностный отек кожи с широкой полосой гиалинизации чуть ниже дермоэпидермального соединения. Расширение кровеносных сосудов и экстравазация эритроцитов также являются характерными особенностями. У некоторых пациентов также может наблюдаться гиперкератоз [20, 22–24].

Плазматический клеточный вульвит (ПКВ) – редкое доброкачественное хроническое воспалительное состояние, которое характеризуется богатым плазматическими клетками инфильтратом. Он имеет тенденцию поражать женщин сред-

него возраста и пожилых в постменопаузе. Происхождение данного заболевания неясно, хотя выдвигалось несколько гипотез, предполагающих наличие пускового фактора, такого как травма, вирус, гормоны и аутоиммунные состояния. Клиническая картина ПКВ представлена в виде красных или оранжево-коричневых блестящих, резко очерченных пятен или бляшек. Высыпания двусторонние и симметричные, чаще всего встречаются в преддверии и на малых половых губах. Также отмечается наличие эрозий и рыхлость тканей. Этот дерматоз обычно ассоциируется с зудом вульвы, болью, жжением, кровотечением и выделениями. Характерные гистопатологические признаки ПКВ включают поверхностные эрозии с редкими нейтрофилами, рассеянными в верхних слоях эпидермиса, умеренный спонгиоз, экстравазацию эритроцитов и смешанный лихеноидный инфильтрат в сосочковой дерме, богатый плазматическими клетками. Высокая плотность плазматических клеток является ключевой особенностью данного дерматоза, они должны составлять более 50% воспалительного инфильтрата или сопровождаться эпидермальной атрофией и отложением гемосидерина при условии 25–50% плазматиков в инфильтрате. Со временем могут развиваться атрофия эпидермиса, субэпидермальные трещины и фиброз кожи. Супрабазиллярные кератиноциты имеют характерную ромбовидную форму. Вертикально ориентированные кожные кровеносные сосуды могут быть еще одним диагностическим ключом [25, 26].

Десквамативный воспалительный вагинит (ДВВ) – это стерильное воспаление влагалища и вульвы с сопутствующими гнойными выделениями. Причина данного заболевания неизвестна, хотя предполагалась аутоиммунная гипотеза. ДВВ встречается у женщин как в пре-, так и в постменопаузе. Пациенты с ДВВ жалуются на жжение в области вульвы и диспареунию. Часто встречаются желтые или зеленые выделения из влагалища. В отличие от красного плоского лишая, слизистая оболочка полости рта, как правило, не поражается. Клиническая картина представлена в виде эритемы преддверия, вызванной раздражением гнойными выделениями. Эрозии и рубцы отсутствуют. Во влагалище могут появляться красные макулы и микропапулы, имитирующие «клубничную шейку матки». Диагноз «ДВВ» основан на клинических данных и гнойных вагинальных выделениях у женщины без какого-либо другого поражения слизистой оболочки. Кроме того, необходимо исключить трихомониаз. Диагноз может быть пропущен, если не проводится исследование на зеркалах для визуализации преддверия влагалища. Во всех случаях подозрения на ДВВ следует провести исследование на предмет инфекции и дефицита эстрогена. Биопсия слизистой оболочки стенки влагалища может показать лихеноидный инфильтрат без повреждения базиллярных клеток или неспецифический смешанный воспалительный инфильтрат с лимфоцитами, эозинофилами и плазматическими клетками.

Лечение

Лечение вульвовагинальных форм КПЛ часто является сложной задачей. Первая линия терапии – топические средства, в частности глюкокортикостероидные мази (клобетазола пропионат 0,05%), на 1–2 месяца [27, 28]. Сильные или средней силы ТГКС способны контролировать симптомы классического КПЛ [16].

Применение ингибиторов кальциневрина (такролимуса) также показало эффективность в виде уменьшения клинических проявлений заболевания [3].

Ряд исследований говорят об эффективности альтернативных методов лечения, таких как системные пероральные ГКС, антибиотики, противогрибковые препараты, микофенолата мофетил, и гидроксихлорохин [29, 13].

В работе Abigail Cline и др. 2020 года в качестве второй линии терапии (при неэффективности топических средств) предлагается использовать метотрексат. Все 27 пациентов получали лечение данным препаратом в средней дозе 12,5 мг. В общей сложности 19 (70%) пациентов сообщили об улучшении, причем 14 (52%) пациентов сообщили об улучшении в течение первого месяца лечения [30].

В исследовании A. L. Helgesen, T. Warloe 2015 года показана эффективность применения очень перспективного альтернативного метода лечения – фотодинамической терапии. Она может послужить альтернативой применения топических и системных глюкокортикостероидов, значительно снизить их дозировку. Применение гексил-5-аминолевулинат-гидрохлорида (HAL)-ФДТ показало не только эффективность, но и безопасность при лечении эрозивной формы КПЛ вульвы [31].

Заключение

Проблема дерматозов, поражающих вульву и, в частности, красного плоского лишая, весьма актуальна в настоящее время. Как правило, поражение в области гениталий носит длительный изнуряющий характер, более того, есть вероятность озлокачествления КПЛ вульвы и тяжелых осложнений. В связи с этим требуется качественная и быстрая диагностика данной патологии и назначение адекватной терапии. В частности, стоит обратить внимание на такой перспективный метод лечения, как фотодинамическая терапия (ведь она эффективна при злокачественных новообразованиях и, как выяснилось, при эрозивной форме КПЛ). Дифференциальная диагностика заболеваний вульвы очень важна, так как рассматриваемая в данной статье патология может имитировать другие дерматозы.

Список литературы / References

1. Machin SE, McConnell DT, Adams JD. Vaginal lichen planus: Preservation of sexual function in severe disease. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010 pii: bcr0820092208.
2. Day T, Weigner J, Scurry J. Classic and hypertrophic vulvar lichen planus. *J Low Genit Tract Dis.* 2018; 22: 387–95.
3. Surkichin S.I., Apolikhina I.A., Mayorov R.Yu., Avin M. Modern ideas about lichen planus of the vulva. *Medical alphabet.* 2021; (9): 63–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-63-66>

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, Москва
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
³ООО Медицинский центр «Столица», Москва

Автор для переписки: Суркичин Сергей Иванович. E-mail: surkichinsi24@mail.ru.

Для цитирования: Суркичин С.И., Аполихина И.А., Майоров Р.Ю., Авин М. Современные представления о красном плоском лишае вульвы. *Медицинский алфавит.* 2021; (9): 63–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-63-66>

3. Mahajan R, Jain V, Ninama K, Marfatia YS. Hypertrophic lichen planus of the vulva – A missed diagnosis. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2020; 41 (1): 116–118. DOI: 10.4103/ijstd.IJSTD_51_19.
4. Chew A, Stefanato C, Savarese I, et al. Клинические особенности плоского лишая у пациенток с плоским лишаем вульвы. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 218–20.
5. Goldstein A, Metz A. Vulvar lichen planus. *Clin Obstet Gynecol.* 2005; 48: 818–23.
6. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» Клинические рекомендации, 2020 год. All-Russian public organization «Russian society of dermatovenereologists and cosmetologists». Clinical guidelines, 2020.
7. Bermejo-Fenoll A, López-Jarret P. Familial oral Lichen Planus: presentation of six families. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology.* 2006; 102 (2): e12–e15.
8. Singal A. Familial mucosal Lichen Planus in three successive generations. *International Journal of Dermatology.* 2005; 44 (1): 81–82.
9. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 742826. Published 2014 Jan 30. DOI: 10.1155/2014/742826.
10. Girardi C, Luz C, Cherubini K, Figueiredo MAZD, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Archives of Oral Biology.* 2011; 56 (9): 864–868.
11. Gupta R, Bansal B, Singh S, Yadav I, Gupta K, Kudesia M. Lichen planus of uterine cervix – the first report of a novel site of occurrence: a case report. *Cases J.* 2009; 2:9306. Published 2009 Dec 11. DOI: 10.1186/1757–1626–2–9306.
12. Day T, Weigner J, Scurry J. Classic and Hypertrophic Vulvar Lichen Planus. *Low Genit Tract Dis.* 2018; 22 (4): 387–395. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000419.
13. Mouskar M. Erosive Lichen Planus. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Sep; 44 (3): 407–420. DOI: 10.1016/j.ogc.2017.04.004. PMID: 28778640.
14. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (2): 337–343. DOI: 10.1111/bjd.12334.
15. Lewis FM. Vulvar lichen planus. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 569–75.
16. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulvar lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. *JEADV.* 2005; 19: 301e7.
17. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Cancer risk of Lichen planus: A cohort study of 13,100 women in Finland. *Int J Cancer.* 2018 Jan 1; 142 (1): 18–22. DOI: 10.1002/ijc.31025. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28857160.
18. Tjalma WA, Siozopoulou V, Huizing MT. A clitoral verrucous carcinoma in an area of lichen planus has aggressive features. *World J Surg Oncol.* 2017; 15 (1): 7. Published 2017 Jan 6. DOI: 10.1186/s12957–016–1069–0.
19. Meeuwis KA, de Hullu JA, Inthout J, et al. Genital Psoriasis Awareness Program: Physical and Psychological Care for Patients with Genital Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95: 211–216.
20. Hoang MP, Reuter J, Papalas JA, et al. Vulvar inflammatory dermatoses: an update and review. *Am J Dermatopathol.* 2014; 36: 689–704.
21. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, et al. Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 120–4.
22. Fistarol SK, Ilin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14 (1): 27–47.
23. Moyal-Barracco M, Wendling J. Vulvar dermatosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Oct; 28 (7): 946–58.
24. Doyen J, Demoulin S, Delbecq K, et al. Vulvar skin disorders throughout lifetime: about some representative dermatoses. *Biomed Res Int.* 2014. 595286.
25. Li Q, Leopold K, Carlson JA. Chronic vulvar purpura: persistent pigmented purpuric dermatitis (lichen aureus) of the vulva or plasma cell (Zoon's) vulvitis? *J Cutan Pathol.* 2003; 30: 572–6.
26. Selim MA, Hoang MP. A Histologic review of vulva inflammatory dermatoses and intraepithelial neoplasms. *Dermatol Clin.* 2010; 28: 649–67.
27. Cooper SM, Wojnarowska F. Anogenital: Non-venereal disease. In: Jorizzo JL, Rapini RP, Bologna JL, et al., editors. *Dermatology.* 2nd ed. Spain: Mosby, Elsevier; 2008. pp. 1061–62.
28. Fruchter R, Melnick L, Pomeranz MK. Lichenoid vulvar disease: A review. *Int J Womens Dermatol.* 2017; 3: 58–64.
29. Fahy CMR, Torgerson RR, Davis MDP. Lichen planus affecting the female genitalia: a retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77 (6): 1053–1059. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.07.030.
30. Cline A, Cuellar-Barboza A, Jorizzo JL, Pichardo RO. Methotrexate for the Treatment of Recalcitrant Erosive Lichen Planus of the Vulva. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (2): 215–217. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.4062
31. Helgesen AL, Warloe T, Pripp AH, Kirschner R, Peng Q, Tanbo T, Gjersvik P. Vulvovaginal photodynamic therapy vs. topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015 Nov; 173 (5): 1156–62. DOI: 10.1111/bjd.14033. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26189484.

Статья поступила / Received 24.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021
Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Суркичин Сергей Иванович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: surkichinsi24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., проф.². ORCID: 0000-0002-4581-6295
Майоров Роман Юрьевич, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: roman1396@bk.ru. ORCID: 0000-0003-1911-6743
Авин Марика, врач-дерматовенеролог³. ORCID: 0000-0002-8317-0800

About authors

Surkichin Sergei I., PhD Med, associate prof. at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: surkichinsi24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333
Apolikhina Inna A., DM Sci, prof.². ORCID: 0000-0002-4581-6295
Mayorov Roman Yu., resident of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: roman1396@bk.ru. ORCID: 0000-0003-1911-6743
Marika Avin, dermatovenereologist³. ORCID: 0000-0002-8317-0800

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia
²National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia
³Medical Center "Stolitsa", Moscow, Russia

Corresponding author: Surkichin Sergei I. E-mail: surkichinsi24@mail.ru.

For citation: Surkichin S.I., Apolikhina I.A., Mayorov R. Yu., Avin M. Modern ideas about lichen planus of the vulva. *Medical alphabet.* 2021; (9): 63–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-63-66>



Распределение и деградация препарата на основе гиалуроновой кислоты при субдермальном введении

С. И. Суркичин¹, С. Н. Гресъ²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Гиалуроновая кислота – это вязкоупругий гель. Вещество обладает высокой способностью к деформации. Она также обладает такими свойствами, как пластичность, подъемная сила, легкость распределения, мобилизация тканей во время мимической активности мышц лица. Цель исследования: оценка безопасности и эффективности действия ГК на микроскопическом уровне. Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе тканевой филлер был введен болюсно субдермально крысам и кроликам. На втором принимали участие женщины-добровольцы. Препарат также вводился болюсно в проблемные области на лице. Помимо гистохимической наблюдения, оценивалась также эффективность процедуры на лице женщины. Продемонстрированы высокая безопасность, а также повышение уровня экспрессии коллагеновых и эластиновых волокон.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиалуроновая кислота, филлер, исследование, крысы, кролики, распределение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Distribution and degradation of hyaluronic acid during subdermal administration

S. I. Surkichin, S. N. Gres

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Hyaluronic acid (HA) is a viscoelastic gel. The substance has a high ability to deform. It also has properties such as plasticity, lift, ease of distribution, and tissue mobilization during facial muscle activity. The aim of the study was to evaluate the safety and effectiveness of HA at the microscopic level. The study was conducted in two stages. In the first stage, the tissue filler was injected bolus-subdermally to rats and rabbits. The second stage involved female volunteers. The drug was also administered to the problem areas on the face. In addition to the histochemical observation, the effectiveness of the procedure on the woman's face was also evaluated. High safety was demonstrated, as well as an increase in the expression level of collagen and elastin fibers.

KEY WORDS: hyaluronic acid, filler, research, rats, rabbits, distribution.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Кожа, как и любой орган человеческого организма, состоит из множества клеток, ионов и веществ. Одной из важных составляющих внеклеточной среды кожного покрова является гиалуроновая кислота (ГК). Она обладает свойством поддерживать влажную среду на месте раны. Благодаря этому активируется множество клеточных компонентов для заживления и восстановления тканей.

В косметологии ГК активно используется для процедур омоложения, выравнивания пропорций лица и тела. Это безболезненные и весьма безопасные методы ухода за лицом, которые обеспечивают быстрый видимый результат. С помощью наполнителей с ГК можно сгладить морщинки, подтянуть складки и даже скорректировать овал лица. Уже более 15 лет инъекции с гиалуроновой кислотой занимают уверенное второе место по популярности в индустрии нехирургической косметологии.

Особенность ГК в ее вязкоупругой консистенции. Вязкий компонент придает способность деформироваться. Эластичная составляющая геля помогает ему возвращаться к своей исходной форме. В процессе производства эти ком-

поненты объединяют и получают вещество с желаемыми свойствами. Его пластичность, легкость распространения, отсутствие скованности тканей и мимических мышц в процессе их работы, подъемная сила, все это дает уверенный эффект косметологической процедуры.

Для отличного эстетического результата важны такие параметры вводимого вещества, как вязкость и деформируемость. Правильное соотношение этих показателей – ключ к формированию естественности корректируемых изгибов. Чем выше деформируемость и чем ниже вязкость, тем лучше гель распространяется в ткани.

Молекула ГК состоит из многократного повторения простого дисахарида – основного элемента внеклеточного матрикса. ГК – обязательная составляющая внеклеточной среды нервной, эпителиальной и соединительной тканей. Она может менять свойства окружающих тканей – удерживать или освобождать молекулы воды, ионы или факторы роста. В тканях она складывается в цепочки разной длины. Крупнейшими «поставщиками» ГК являются клетки соединительной ткани. Вещество метаболизируется очень быстро – ежедневно деградирует около 30%.

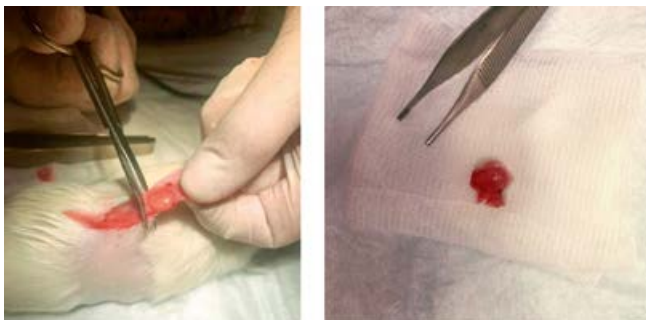


Рисунок 1. Забор биоматериала для гистологического исследования: А – выделение участка кожи с подкожной клетчаткой; Б – забор биоматериала.

Благодаря содержащимся в составе протеогликанам, которые имеют высокий отрицательный заряд, молекулы ГК притягивают и удерживают молекулы воды. Этот механизм лежит в основе увлажняющих и питающих свойств вещества. ГК также играет связующую роль с коллагеновыми волокнами, что придает ей свойства повышать упругость кожи.

Для наглядности демонстрации популярных свойств гиалуроновой кислоты, а также для контроля косметического эффекта и безопасности подкожного введения препаратов на основе ГК проведены два исследования.

Первый этап производился с использованием лабораторных животных на базе клиники ветеринарной медицины «Айболит» Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина (филиал кафедры биологии и патологии мелких домашних, лабораторных и экзотических животных) для оценки распределения тканевого наполнителя на основе ГК в тканях.

Было отобрано 10 лабораторных крыс и кроликов женского пола. Ранее на животных не проводились какие-либо испытания, они были соматически здоровы и без признаков беременности. Каждому подопытному вводили препарат на основе гиалуроновой кислоты концентрацией 20 мг/мл в четыре точки болюсно в объеме 0,2 мл на каждый болюс в область спины. Забор участков тканей (биопсия) производился на 7-й день, 1-й, 3-й и 6-й месяцы после введения вещества.

Взятый материал фиксировался в 10%-ном нейтральном формалине. Затем биоптаты заливались в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематокси-

лином и эозином. Морфологическая картина взятых препаратов кожи оценивалась судебно-медицинским экспертом.

Следующий этап проводился на базе Центральной государственной медицинской академии. В нем приняли участие женщины от 21 года до 65 лет.

Основными условиями участия пациенток были: добровольное согласие; возраст старше 18 лет; отсутствие беременности и лактации; отсутствие злокачественных новообразований, острых инфекций, обострения системных болезней; отсутствие аутоиммунных заболеваний; отсутствие лечения гормональными препаратами и цитостатиками или период более 3 месяцев с момента приема глюкокортикостероидов и (или) цитостатиков; отказ от участия в других исследованиях.

Перед началом эксперимента все участники были тщательно обследованы. У них был собран подробный анамнез жизни и заболеваний, а также проведен ряд диагностических манипуляций, в том числе фотофиксация и МРТ до начала исследования.

В ходе эксперимента женщинам вводили препарат на основе гиалуроновой кислоты концентрацией 20 мг/мл в области проблемных зон лица для коррекции возрастных изменений. Двум женщинам из пяти филлер ввели в область подбородка и углов нижней челюсти, одной пациентке – в скулы, другой – в область носогубных складок. Пятой участнице препарат был введен в область губоподбородочных складок. Препарат также был введен болюсно в две точки заушного пространства – для биопсии материала для гистологического исследования. Далее, на 7-й день, затем на 1-й и 3-й месяц после введения проводился забор биоматериала с последующей окраской биоптатов гематоксилин-эозином. Через 3 месяца проводилось иммуногистохимическое исследование. А на 4-й и 12-й месяцы после инъекции – вновь фотофиксация и МРТ головы. Общий срок наблюдения за участницами – 1 год.

Результаты

Оценка биоптатов подкожной клетчатки крыс и кроликов. Через 7 дней на участке среза ПЖК крысы была видна полость с базофильным веществом, окруженная отечной рыхлой фиброзной тканью. Также прослеживалось небольшое количество сосудов, слабая инфильтрация эозинофилами, единичными лимфоцитами и макрофагами (рис. 2).

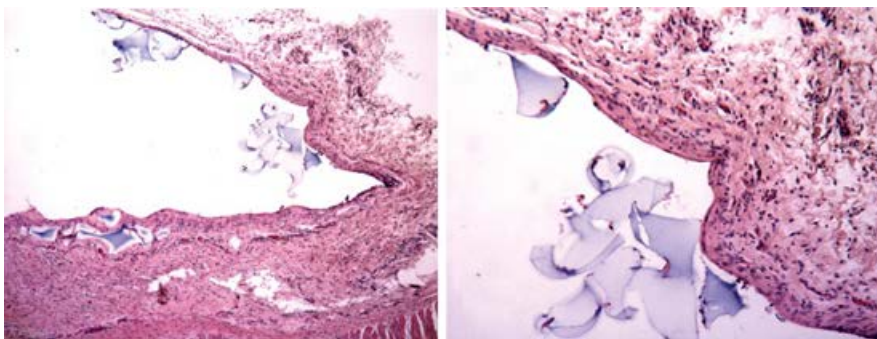


Рисунок 2. Участок среза кожи и подкожной клетчатки крысы через 7 дней после введения препарата гиалуроновой кислоты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40х.

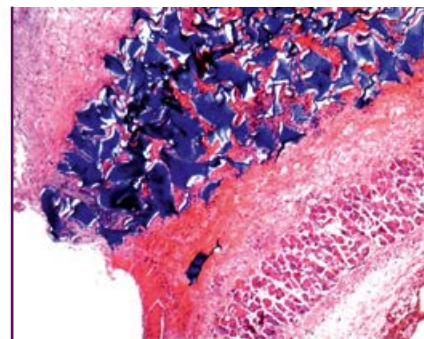


Рисунок 3. Участок среза кожи и подкожной клетчатки кролика через 7 дней после введения препарата гиалуроновой кислоты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40х.

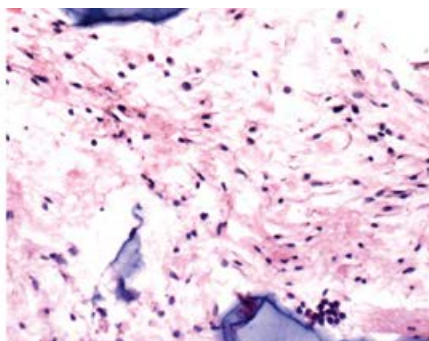
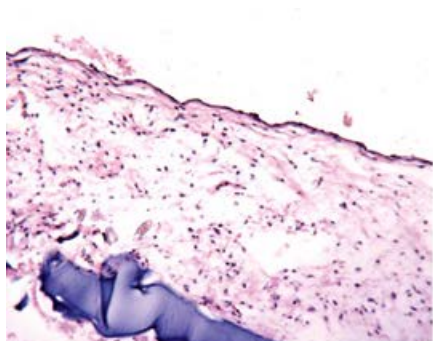


Рисунок 4. Участок среза кожи и подкожной клетчатки крысы через 30 дней после введения препарата гиалуроновой кислоты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40× (А) и 200× (Б).

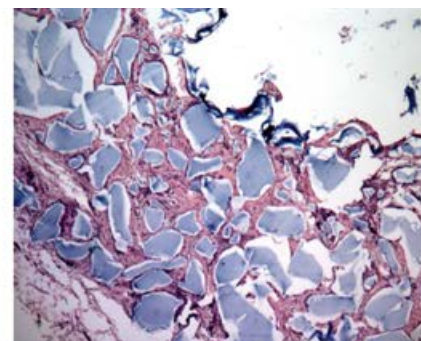


Рисунок 5. Участок среза кожи и подкожной клетчатки кролика через 30 дней после введения препарата гиалуроновой кислоты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40×.

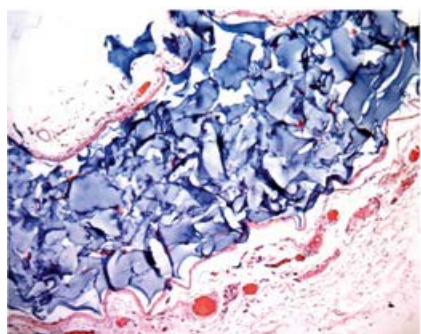


Рисунок 6. Участок среза кожи и подкожной клетчатки крысы через 3 месяца после введения препарата гиалуроновой кислоты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×.

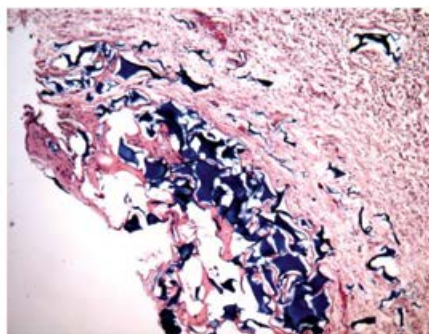
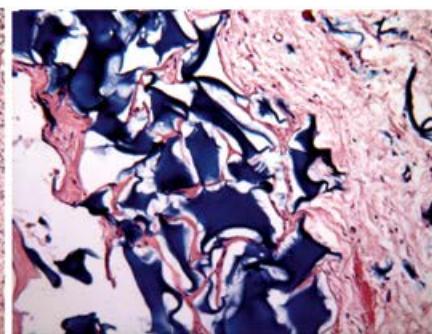


Рисунок 7. Участок среза кожи и подкожной клетчатки кролика через 3 месяца после введения препарата гиалуроновой кислоты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40× (А) и 100× (Б).



В подкожной ткани кролика через 7 дней – очаговое, четко отграниченное образование из множества лакун разного размера. Лакуны, заполненные гиалуроновой кислотой, были окружены тонкими тяжами низкоклеточной фиброзной ткани (рис. 3).

При наблюдении через месяц в подкожной ткани крысы полость с базофильным веществом уже была четко отграничена. В окружающей фиброзной ткани, помимо прочих включений, прослеживались дезориентированные пучки фибробластов (рис. 4).

Через 30 дней в глубоких слоях дермы и подкожной ткани кролика образовалась большая псевдокистозная полость со скоплениями базофильного вещества в просвете. Это гиалуроновая кислота. Наблюдалась хорошо васкуляризированная окружающая клетчатка (рис. 5).

Через 3 месяца в подкожной клетчатке крысы – хорошо отграниченная полость, заполненная гиалуроновой кислотой. Полость окружал плотный ободок тонкой фиброзной ткани с хорошей сосудистой сетью (рис. 6).

Через 3 месяца в глубоких слоях кожи кролика – много мелких лакунарных образований, плотно или рыхло расположенных, заполненных гиалуроновой кислотой. Лакуны окружены тонкими тяжами фиброзной ткани с умеренной сосудистой сетью и редкими эозинофилами и макрофагами (рис. 7).

Через 6 месяцев в подкожной ткани крысы образовалась псевдокистозная полость. Она была окружена тонким ободком плотной фиброзной ткани с неравномерной сосудистой сетью и мелкими редкими очагами мононуклеарной инфильтрации. В просвете полости, а также в окружаю-

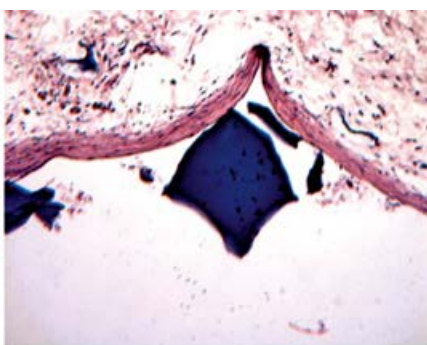
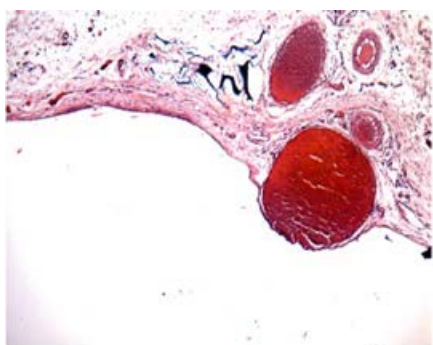


Рисунок 8. Участок среза кожи и подкожной клетчатки крысы через 6 месяцев после введения препарата гиалуроновой кислоты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40× (А) и 100× (Б).

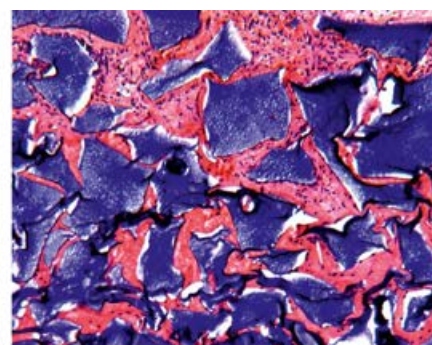


Рисунок 9. Участок среза кожи и подкожной клетчатки кролика через 7 дней после введения препарата гиалуроновой кислоты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200×

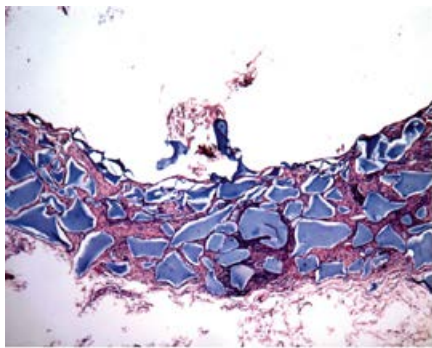


Рисунок 10. Участок среза кожи и подкожной клетчатки через 30 дней после введения препарата гиалуроновой кислоты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40×

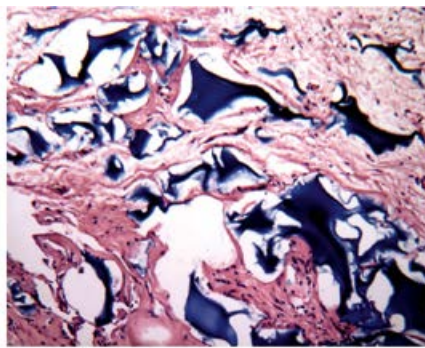


Рисунок 11. Участок среза кожи и подкожной клетчатки через 3 месяца после введения препарата гиалуроновой кислоты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100×

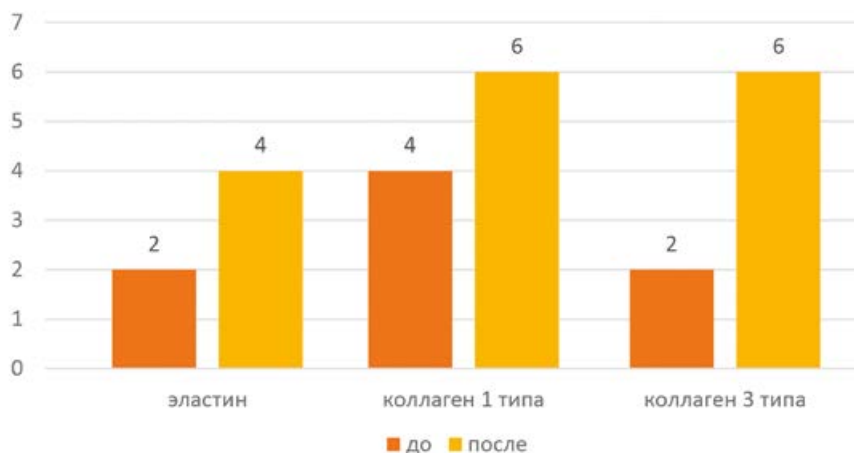


Рисунок 12. Изменение экспрессии эластина, коллагена 1-го типа и коллагена 3-го типа, по данным иммуногистохимического исследования биоптатов кожи.

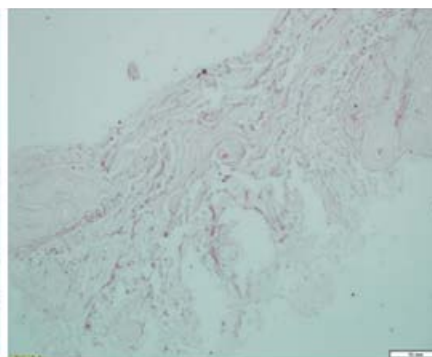
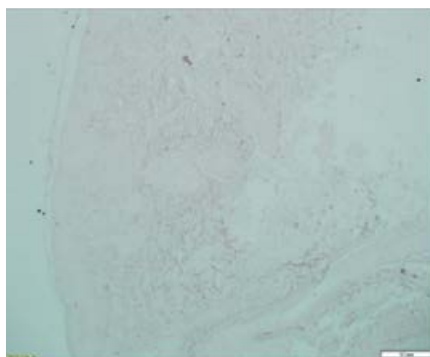


Рисунок 13. Участок среза кожи и подкожной клетчатки до (А) и через 3 месяца (Б) после введения препарата гиалуроновой кислоты – иммуногистохимическое исследование экспрессии эластина.

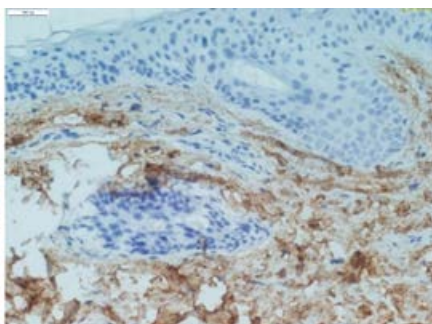
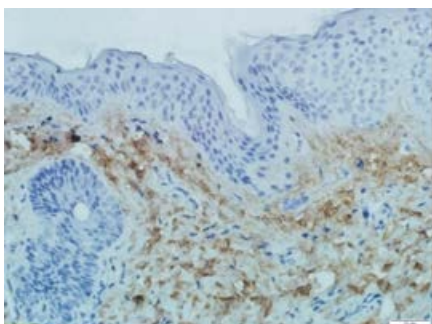


Рисунок 14. Участок среза кожи и подкожной клетчатки до (А) и через 3 месяца (Б) после введения препарата гиалуроновой кислоты – иммуногистохимическое исследование экспрессии коллагена 1-го типа.

щей жировой ткани присутствовало небольшое количество базофильного бесклеточного вещества (гиалуроновая кислота). В окружающей жировой ткани – гиперемия капилляров с мелкими очагами мононуклеарного воспаления и незначительная фиброплазия (рис. 8).

Результаты второго этапа исследования

Перед гистологической оценкой биоптатов следует обратить внимание на субъективную оценку докторов. Врачи, проводившие процедуры женщинам, отметили высокую пластичность филлера. Он легко вводился, хорошо распределялся, не мигрировал и хорошо моделировался в тканях.

На 7-й день после введения препарата в подкожно-жировую клетчатку было видно очаговое, четко отграниченное образование из множества лакун различного размера. Лакун оказались заполнены гиалуроновой кислотой и окружены тонкими тяжами фиброзной ткани с очагами кровоизлияния и мелкими очагами инфильтрации макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами и редкими нейтрофилами (рис. 9).

Через 30 дней образовалась крупная псевдокистозная полость со скоплениями гиалуроновой кислоты в просвете. В окружающей полость дерме и гиподерме – большое количество разнокалиберных лакун, заполненных гиалуроновой кислотой. Рыхлая фиброзная ткань была снабжена хорошей сосудистой сетью (рис. 10).

Через 3 месяца в глубоких слоях кожи обнаружилось много мелких лакунарных образований, плотно или рыхло расположенных. Они были заполнены гиалуроновой кислотой, окружены тонкими тяжами умеренно васкуляризированной соединительной ткани. Эозинофилы и макрофаги были расположены редко.

По данным иммуногистохимического исследования, через 3 месяца после введения филлера был отмечен высокий подъем экспрессии эластина (рис. 13), коллагена первого (рис. 14) и третьего типов (рис. 15).

Соответственно произошла активация процессов неоколлагеногенеза в месте инъекции ГК. При статистической обработке результатов по критерию Манна–Уитни различия оказались достоверными ($p < 0,05$).

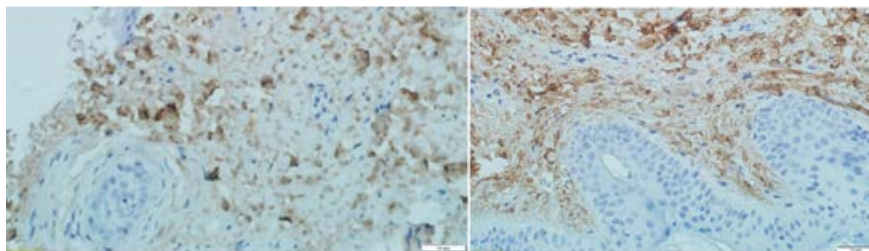


Рисунок 15. Участок среза кожи и подкожной клетчатки до (А) и через 3 месяца (Б) после введения препарата гиалуроновой кислоты – иммуногистохимическое исследование экспрессии коллагена 3-го типа.

Результаты введения ГК оценивались у кроликов, крыс и людей через одинаковые промежутки времени. На гистологических срезах животных и женщин прослеживалась поэтапная перестройка тканей в ответ на введение ГК – образование ограниченных полостей с веществом и тонким фиброзным ободком, разрастание сети капилляров.

По результатам гистологического исследования, препарат доказал безопасность действия и распределения на тканевом уровне – образование отграниченных полостей с ГК, отсутствие миграции вещества, разрастание капиллярной сети. По данным иммуногистохимии, наблюдался рост экспрессии коллагена и эластина.

В ходе исследования препарат доказал безопасность, деформируемость в тканях. У женщин-добровольцев эстетический эффект от процедуры сохранялся в течение года наблюдения.

Список литературы / References

1. Michaud T. Rheology of hyaluronic acid and dynamic facial rejuvenation: Topographical specificities. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17 (5): 736–743. DOI: 10.1111/jocd.12774
2. Sundaram H, Fagien S. Cohesive polydensified matrix hyaluronic acid for fine lines. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 136 (5 Suppl): 149S–163S.
3. Sundaram H, Rohrich RJ, Liew S, et al. Cohesivity of hyaluronic acid fillers: development and clinical implications of a novel assay, pilot validation with a five-point grading scale, and evaluation of six U.S. Food and Drug Administration-approved fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 136 (4): 678–686.
4. La Gatta A, Salzillo R, Catalano C, et al. Hyaluronic acid-based hydrogels as dermal fillers: the biophysical properties that translate into a “volumetric” effect. *PLoS One*. 2019; 14 (6): e0218287.
5. Toole BP. Hyaluronan: from extra-cellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 528–39.
6. Kogan G, Soltes L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett* 2007; 29: 17–25.
7. Day AJ, Prestwich GD. Hyaluronan-binding proteins: tying up the giant. *J Biol Chem* 2008; 277: 4585–8.
8. Frazer J RE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turn over. *J Intern Med* 1997; 242: 27–33.
9. Lukhashev ME, Werb Z. ECM signalling: orchestrating cell behaviour and misbehaviour. *Trends Cell Biol* 1998; 8: 437–41.
10. Volpi N, Schiller J, Stern R, Saltés L. Role, metabolism, chemical modifications and application of hyaluronan. *Curr Med Chem* 2009; 16: 1718–45.
11. Csoka AB, Frost GI, Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *Matrix Biol* 2001; 20: 499–508.
12. Noble PW. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. *Matrix Biol* 2002; 21: 25–9.
13. Genasetti A, Vignetti D, Viola M, Karousou E, Moretto P, Rizzi M, et al. Hyaluronan and human endothelial cell behavior. *Connect Tissue Res* 2008; 49: 120–3.
14. Gall Y. Acide hyaluronique: structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation. *Ann Dermatol Venerol*. 2010; 137 Suppl 1: S30–S39.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

С. И. Суркичин, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, E-mail: surkichins24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333

С. Н. Гресь, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены², E-mail: dubina-sn@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-1681-0273

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Грязева Наталья Владимировна, E-mail: tytnrik@yandex.ru.

About authors

S. I. Surkichin, PhD Med, associate prof. at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹, E-mail: surkichins24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333

S. N. Gres, assistant prof. at Dept of Public Health, Healthcare and Hygiene², E-mail: dubina-sn@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-1681-0273

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

For correspondence: Gryazeva Natalia V., E-mail: tytnrik@yandex.ru.

Для цитирования: Суркичин С.И., Гресь С.Н. Распределение и деградация препарата на основе гиалуроновой кислоты при субдермальном введении. *Медицинский алфавит*. 2021; (9): 67–71. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-67-71>

For citation: Surkichin S.I., Gres S.N. Distribution and degradation of hyaluronic acid during subdermal administration. *Medical alphabet*. 2021; (9): 67–71. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-67-71>

Фонд «Дети-бабочки» открывает первый в России региональный детский центр генных дерматозов

22 апреля 2021 года благотворительный фонд «Дети-бабочки» открывает в Московской области первый в Российской Федерации региональный центр генных дерматозов. В уникальном центре ежегодно будут обследоваться и лечиться около 10 тысяч детей с различными кожными патологиями. Проект реализован фондом при поддержке правительства Москвы и Московской области.

Центр станет ведущей амбулаторной клинической базой, где дети с буллезным эпидермолизом, ихтиозом, псориазом, тяжелыми формами атопического дерматита и другими кожными патологиями смогут пройти обследование, лечение и реабилитацию по стандартам международного уровня в максимально комфортных условиях. Для этого, в частности, будут использоваться мультидисциплинарный подход, программа современной диагностики, регистр с искусственным интеллектом.

Центр открыт на базе отсека консультативно-диагностического отделения Детского клинического многопрофильного центра Московской области (Москва, ул. Большая Серпуховская, 62). Для этого в 2021 году проведен его полный ремонт. Палаты, кабинеты, процедурные комнаты и места общего пользования оборудованы новой мебелью, сантехникой и современным медицинским оборудованием. Для пациентов организована игровая зона.

Прием будут вести ведущие специалисты в области детской клинической дерматологии и других профилей. Это обеспечит мультидисциплинарный подход к диагностике, лечению и реабилитации.

Центр позволит оказывать разноплановую помощь около 10 тысячам детям в год, в том числе из других регионов страны.

Возглавит отделение один из ведущих специалистов в области генных дерматозов в России доктор медицинских наук, профессор Николай Николаевич Мурашкин. На данный момент он успешно руководит другим проектом фонда – первым и единственным в России стационарным отделением для пациентов с буллезным эпидермолизом, которое было открыто в 2015 году по инициативе фонда в НМИЦ здоровья детей.

По словам руководителя фонда «Дети-бабочки» Алены Куратовой, открытие этого центра – важный этап создания сети современных центров генных дерматозов по всей России. «Такой центр дает возможность проходить всех необходимых врачей в режиме амбулатории. Это позволит сэкономить как время, так и бюджетные средства, ведь сегодня такие обследования требуют обязательного двухнедельного нахождения в стационаре», – рассказала она.

Попечитель фонда «Дети-бабочки» – народная артистка России Ксения Раппопорт отмечает, что долговременный проект реализован благодаря участию большого количества неравнодушных людей. «Это еще раз подтверждает, что проблема буллезного эпидермолиза перестала быть головной болью исключительно родителей таких детей. И общество, и государство признали ее важность и предлагают реальные пути решения», – прокомментировала она событие.

Терапия и профилактика поствоспалительной пигментации акне у взрослых

А. С. Круглова¹, Н. В. Грязева¹, В. В. Бондаренко²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²АО «Клиника лазерной косметологии «Линлайн», Москва

РЕЗЮМЕ

Азелаиновая кислота хорошо подходит для терапии акне у женщин, где поствоспалительная гиперпигментация встречается чаще всего, комбинируется с системной и топической терапией, сочетается с уходовой и декоративной косметикой, не имеет ограничений при применении при активном солнце, обладает легким эффектом пилинга.

Материал и методы. В работе проводилась оценка эффективности комбинированного метода, включающего системный изотретиноин и крем Скинорен® 20% у пациенток с акне средней степени тяжести – группа 1А (n = 24) в сравнении с монотерапией изотретиноином – группа 1В (n = 25). Также изучалась эффективность крема Скинорен® 20% у пациенток с поствоспалительной гиперпигментацией – группа 2 (n = 37).

Результаты исследования. Применение крема 20% азелаиновой кислоты (Скинорен®) на фоне приема изотретиноина (с 4-го месяца приема) у пациенток с акне взрослых позволяет воздействовать на формирование поствоспалительной гиперпигментации, что в конечном итоге приводит к более значимому эстетическому результату (88% с достижением IGA0) и способствует повышению качества жизни (снижение APSEA на 87%). Безопасность крема 20% азелаиновой кислоты (Скинорен®) оценивается как очень высокая, что подтверждается отсутствием нежелательных явлений у большинства пациенток. Применение крема 20% азелаиновой кислоты (Скинорен®) в виде монотерапии поствоспалительной гиперпигментации вызывает выраженный положительный эффект в купировании ПВГ у всех пациенток, при этом достижение чистой кожи отмечается у 78,4%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, постакне, поствоспалительная эритема, поствоспалительная гиперпигментация, азелаиновая кислота, комбинированная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Issues of therapy and prevention of post-inflammatory acne pigmentation

L. S. Kruglova¹, N. V. Gryazeva¹, V. V. Bondarenko²

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Clinic of Laser Cosmetology 'Lineline', Moscow, Russia

SUMMARY

Azelaic acid is well suited for the treatment of acne in women, where PIH occurs most often (it is not an obstacle for use during pregnancy), the drug may be combined with systemic and topical therapy, may be combined with skin care and decorative cosmetics, has no restrictions when used in active sun, possesses light peeling effect.

Material and methods. The study evaluated the effectiveness of the combined method, including systemic isotretinoin and Skinoren® cream 20%, in patients with moderate acne – group 1A (n = 24) in comparison with isotretinoin monotherapy – group 1B (n = 25). The efficacy of Skinoren® 20% cream was also studied in patients with post-inflammatory hyperpigmentation – the group 2 (n = 37).

Research results. The combination of 20% azelaic acid cream (Skinoren®) with oral isotretinoin (from 4th months of admission) in patients with adult acne allows to influence the formation of post-inflammatory hyperpigmentation, which ultimately leads to a more significant aesthetic result (88% with the achievement of IGA0) and contributes to an improvement in the quality of life (reduction of APSEA by 87%). The safety of the 20% azelaic acid cream (Skinoren®) is assessed as very high, which is confirmed by the absence of adverse events in most patients. The use of 20% azelaic acid cream (Skinoren®) as a monotherapy for post-inflammatory hyperpigmentation causes a pronounced positive effect in stopping PIH in all patients, while achieving clear skin is noted in 78.4%.

KEY WORDS: acne, post-acne, post-inflammatory erythema, post-inflammatory hyperpigmentation, azelaic acid, combination therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность исследования

Акне (акне) – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов. В патогенезе акне важную роль играет увеличение продукции кожного сала, избыточный фолликулярный гиперкератоз, колонизация *C. acnes*, воспаление. Воспаление при акне первично и предшествует фолликулярному гиперкератозу, а роль *C. acnes* рассматривается как ведущая в поддержании воспаления.

На современном этапе акне уже не рассматривается как заболевание только подростков. Средний возраст пациентов с акне постоянно растет: так, в 1999 году в исследовании

случайной выборки из 749 лиц старше 25 лет было показано, что средний возраст больных акне вырос с 20,5 до 26,5 года [1]. В этом же исследовании установлено, что у 82% акне персистировало с подросткового возраста и значительно снижалось лишь после 45 лет ($p < 0,001$).

В зависимости от возраста принято выделять акне подростковое и акне взрослых [2]. И если в подростковом возрасте акне одинаково часто встречается у юношей и девушек, то в группе акне взрослых преобладают женщины [3]. При этом может отмечаться течение заболевания с подросткового периода, элементы могут возобновляться после длительного периода ремиссии или впервые возникать во взрослом периоде.

Существует целый ряд факторов, которые могут провоцировать возникновение акне у взрослых женщин или усугубить течение заболевания. Известно, что андрогены стимулируют выработку кожного сала, по этой причине часто заболевание обостряется в предменструальный период, кроме того, акне чаще встречаются у женщин с более высоким уровнем андрогенов, например при синдроме поликистозных яичников. Стресс может также вызвать обострение заболевания, поскольку индуцируемый им кортикотропин-рилизинг-гормон регулирует секрецию андрогенов [4]. Существует дозозависимая связь между курением и частотой возникновения и тяжестью акне, а также между развитием акне у взрослых женщин и определенными косметическими средствами и солнечным облучением [5].

Акне взрослых обычно протекает в виде легкой или умеренной степени тяжести, часто отмечаются лишь единичные узеловатые элементы, периодически возникающие в предменструальный период. Характерны отсутствие комедонов и преимущественная локализация в U-зоне. В настоящее время в дерматологии сформировался термин «постакне», который включает в себя целый симптомокомплекс вторичных высыпаний, развившихся в результате эволюции различных воспалительных форм акне. Постакне беспокоит больных не меньше, чем сама угревая болезнь, значительно снижая качество жизни. Для акне взрослых женщин характерно частое проявление постакне в виде поствоспалительной гиперпигментации (ПВГ) за счет избыточной выработки меланина [6]. Связанная с ПВГ гиперактивность меланоцитов стимулируется высвобождением активных форм кислорода (АФК), метаболитами арахидоновой кислоты и медиаторов воспаления во время воспалительного процесса [3, 6], что приводит к увеличению синтеза меланина и отложению пигмента в кератиноцитах. Механические повреждения кожи, например вследствие эксфолиации, «чистки» способны усугубить гиперпигментацию.

Еще одна значимая причина в формировании гиперпигментации – это ультрафиолетовое излучение и видимая часть спектра, при этом происходит немедленное отложение пигмента, вызванное его перераспределением и окислением после воздействия ультрафиолетового излучения. Нарушенный эпидермальный барьер при акне, использование лекарственных препаратов с фотосенсибилизирующим действием (антибиотики тетрациклинового ряда, КОК) или с кератолитическим действием (системные и топические ретиноиды, БПО) приводят к формированию ПВГ.

Международные и российские клинические рекомендации по лечению больных акне учитывают прежде всего степень тяжести патологического процесса, в том числе локализацию высыпаний и наличие симптомов постакне. При этом особое внимание специалистов должно быть привлечено к таким составляющим терапии, как качество жизни, что, по сути, является конечной целью лечебных мероприятий. Данные литературы и собственный опыт показывают, что именно наличие симптомокомплекса постакне уже после разрешения воспалительных элементов является основным фактором «неудовлетворенности» терапией и снижения качества жизни у данной категории пациентов.

В целях коррекции акне взрослых часто применяется азелаиновая кислота.

Азелаиновая кислота воздействует на основные звенья патогенеза акне:

- блокирует важные провоспалительные пути, стимулируя активность противовоспалительных белков и подавляя активность провоспалительных медиаторов [7];
- уменьшает видимые комедоны, нормализуя толщину рогового слоя и снижая размер и количество кератогиалиновых гранул и фолликулярный гиперкератоз [8];
- ингибирует рост *C. acne*, но не вызывает развитие резистентности [9];
- блокирует 5-α-редуктазу (I типа) снижая выработку кожного сала;
- блокирует тирозиназу, но не влияет на нормально действующие меланоциты, то есть отсутствует эффект «белого пятна».

Кроме того, азелаиновая кислота обладает дополнительным антиоксидантным действием: поглощение активных форм кислорода (АФК) и снижение высвобождения АФК (супероксид-аниона и гидроксильных радикалов) нейтрофилами особенно важно для профилактики и купирования ПВГ [10].

На сегодняшний день азелаиновая кислота включена в рекомендации по лечению акне всех степеней тяжести, а также в качестве поддерживающей терапии [11, 12]. Следует отметить, что для лечения акне у взрослых женщин в соответствии с клиническими рекомендациями азелаиновая кислота (20%-ный крем или 15%-ный гель) рекомендована как препарат первой линии для монотерапии воспалительных акне легкой степени тяжести и второй линии – при комедональных акне. Кроме того, азелаиновая кислота (15 % или 20 %) относится к препаратам первой линии терапии при поствоспалительной гиперпигментации [11, 12].

Азелаиновая кислота хорошо подходит для терапии акне у женщин, где ПВГ встречается чаще всего (не является препятствием для применения при беременности), препарат сочетается с уходовой и декоративной косметикой, обладает легким эффектом пилинга. При этом наружное применение 20%-ной азелаиновой кислоты не оказывает депигментирующего эффекта в отношении нормальной кожи, активных очагов, себорейных кератом и невусов, в то же время был продемонстрирован клинический эффект для лечения гиперпигментации, вызванной физическими и фотохимическими факторами, поствоспалительной меланодермы, мелазмы, хлоазмы и *lentigo maligna* [13]. В отличие от отбеливающего эффекта бензоил пероксида (когда наблюдается полное разрушение пигмента меланина – эффект «белого пятна»), при действии азелаиновой кислоты в коже сохраняются меланин и его защитная функция по отношению к УФ-излучению [14]. Препарат не обладает фототоксическим и фотосенсибилизирующим потенциалом, что дает возможность круглогодичного применения, включая период активной инсоляции [15].

Эффективность препарата при акне и ПВГ доказана в многочисленных российских и международных исследо-

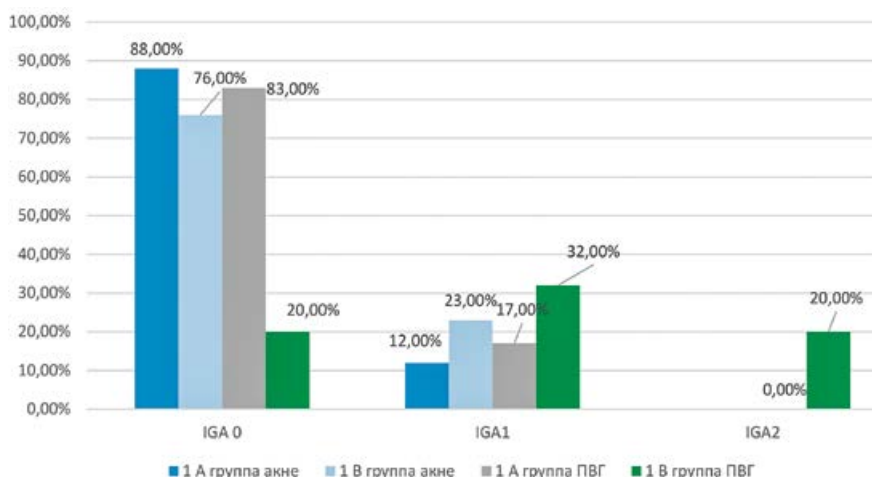


Рисунок 1. Сравнительные данные терапевтической эффективности (процент пациентов) различных методов терапии акне и постакне с достигнутым эффектом по шкале IGA.

ваниях. Так, по данным ряда авторов [16], применение 15%-ного геля азелаиновой кислоты у женщин с акне снижало число воспалительных элементов и общее число элементов с эффективностью, сопоставимой с топическим ретиноидом адапаленом 0,1%, при этом азелаиновая кислота показала лучший профиль безопасности, чем адапален (пациенты отмечали ксероз, шелушение, субъективные ощущения).

В других исследованиях азелаиновая кислота показала сопоставимую эффективность с БПО 5% и третиноином 0,05%, но гораздо реже вызывала сухость, покраснение, раздражение и шелушение [17].

Профили эффективности и безопасности азелаиновой кислоты обосновывают ее применение для долгосрочной (поддерживающей) терапии акне [18].

Таким образом, механизмы действия азелаиновой кислоты, эффективность и безопасность, а также возможность комбинирования с любыми системными и топическими препаратами обосновывают ее применение как в качестве препарата активной или поддерживающей терапии акне, так и для профилактики и коррекции поствоспалительной гиперпигментации (как проявлении постакне) [19].

Азелаиновая кислота является действующим веществом оригинального препарата Скинорен®. В препарате используется микронизированная субстанция, что повышает биодоступность азелаиновой кислоты. Две формы выпуска препарата Скинорен® расширяют возможности дифференцированного назначения: гель 15% (полимерная гелевая основа содержит до 70% воды) показан при акне и розацеа, крем 20% (эмульсионная основа «масло в воде», содержит до 50% воды) – при акне и гиперпигментации.

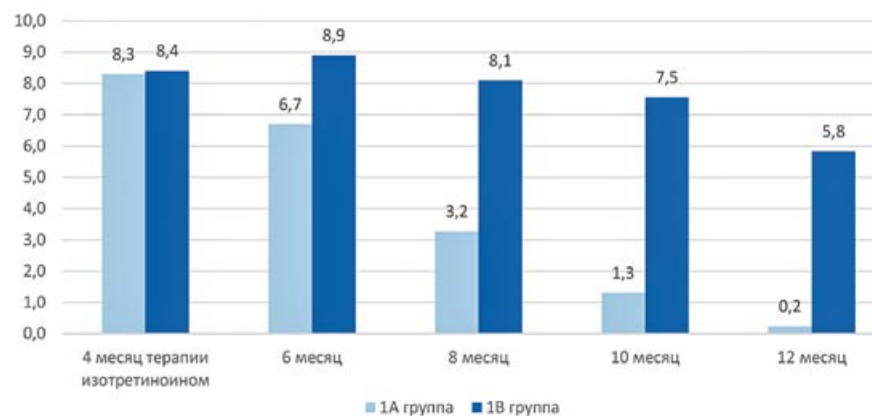


Рисунок 2. Сравнительные данные динамики показателя шкалы ВАШ (гиперпигментация, баллы) у пациентов группы 1А (применение азелаиновой кислоты крем 20% на протяжении 6 месяцев на фоне терапии изотретиноином) и группы 1В.

Материал и методы

Цель исследования: изучить эффективность применения крема Скинорен® 20% в комплексной терапии акне (в плане профилактики гиперпигментации) и монотерапии ПВГ у пациенток с акне взрослых.

В работе проводилась оценка эффективности комбинированного метода, включающего системный изотретиноин и крем Скинорен® 20% у пациенток с акне средней степени тяжести – группа 1А ($n = 24$) в сравнении с монотерапией изотретиноином – 1В группа ($n = 25$). Также изучалась эффективность крема Скинорен® 20% у пациенток с поствоспалительной гиперпигментацией (как проявление постакне) – группа 2 ($n = 37$). Средний возраст находившихся под наблюдением пациенток составил $29,3 \pm 6,4$ года. Изотретиноин в группах 1А и 1В назначался в дозе 0,5 мг на 1 кг веса тела в течение 10 месяцев, терапия кремом Скинорен® 20% (два раза в сутки) начиналась с 4-го месяца приема изотретиноина (группа 1А) на протяжении 6 месяцев. В группе 2 пациентки использовали крем Скинорен® 20% два раза в сутки на протяжении 3 месяцев. Терапия проводилась на фоне использования специализированной дерматокосметики для проблемной кожи с акне (очищение, увлажнение).

Оценка эффективности проводилась с учетом динамики показателей IGA (Investigators Global Assessment) по 5-балльной шкале (учитывались элементы акне и ПВГ постакне): 0 баллов – чистая кожа, 5 баллов – большое количество элементов акне или постакне. Для изучения динамики купирования ПВГ дополнительно использовалась шкала ВАШ (0 баллов – нет ПВГ, 10 баллов – выраженная гиперпигментация). Для оценки влияния заболевания на качество жизни пациентов был использован стандартный опросник для оценки качества жизни пациентов с акне Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA), включающий шесть вопросов и восемь аналоговых шкал. Мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови (АСАТ, АЛАТ, ГГТП, липидный профиль, триглицериды) в группе 1, клиническую оценку нежелательных явлений

(ксероз, хейлит и другие симптомы) в группах 1 и 2. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 13.5.

Результаты исследования

При оценке терапевтической эффективности с учетом индекса IGA (акне) у всех пациенток групп 1А и 1В была выявлена выраженная положительная динамика: достижение чистой или практически чистой кожи. Из 24 пациенток группы 1А у 22 (88 %) пациентов отмечалась чистая кожа (IGA 0), практически чистая кожа (IGA 1) – у 2 (12 %) пациентов. Из 25 пациенток группы 1В (комбинированная терапия) у 19 (76 %) пациентов наблюдалась чистая кожа (IGA 0), практически чистая кожа (IGA 1) – у 6 (23 %) пациентов. Таким образом, комбинированная терапия (изотретиноин и крем 20 % азелаиновой кислоты) была более эффективна в отношении полного очищения кожи по сравнению с монотерапией изотретиноином.

Оценка эффективности в отношении ПВГ с учетом индекса IGA выявила значительное различие в группах 1А и 1В. Так, из 24 пациентов группы 1А чистая кожа (полное отсутствие ПВГ – IGA 0) отмечалась у 20 (83,3 %) пациентов и практически чистая кожа (слабо выраженная ПВГ – IGA 1) у 4 (16,7 %) пациентов. В группе 1В чистая кожа (полное отсутствие ПВГ – IGA 0) отмечалась у 5 (20 %) пациентов, практически чистая кожа (слабо выраженная ПВГ – IGA 1) у 8 (32 %) пациентов, умеренно выраженная ПВГ (IGA 2) – у 7 (28 %), выраженная ПВГ (IGA 3) – у 5 (20 %) (рис. 1). Пациентов с IGA 3–5 (акне, постакне) после терапии в группах 1А и 1В не было. Таким образом, применение 20%-ной азелаиновой кислоты позволяет купировать ПВГ уже на фоне терапии акне системным изотретиноином.

Динамика показателя шкалы ВАШ коррелировала с показателями IGA. Так, в группе 1А показатель снизился на 96,0 %, в группе 1В – на 30,9 % (рис. 2).

Таким образом, терапия системным изотретиноином высокоэффективна в отношении купирования всех симптомов акне, однако у большинства пациентов после курса остаются очаги ПВГ. Своевременная коррекция



Рисунок 3. Динамика показателей (снижение в процентах) качества жизни у пациентов с акне и ПВГ постакне у пациентов групп 1А и 1В, по данным шкалы APSEA.

и профилактика формирования ПВГ могут достигаться путем включения в терапевтический комплекс крема 20%-ной азелаиновой кислоты (оригинальный препарат Скинорен®).

До терапии, по данным шкалы APSEA, большинство пациентов демонстрировали тревожное состояние, раздражительность, отмечалось снижение самооценки и социальной активности, что выражалось в высоких значениях APSEA. По завершении курса терапии у всех пациентов отмечалось улучшение психоэмоционального состояния. Тем не менее при оценке динамики показателей шкалы APSEA, в зависимости от метода терапии, отмечена более выраженная динамика значений в группе пациентов, получавших комбинированную терапию. Так, снижение балла шкалы APSEA в группах 1А и 1В составил 87 % и 59 % соответственно (рис. 3).

В группе 2 у пациенток с ПВГ оценивалась эффективность монотерапии кремом 20%-ной азелаиновой кислоты. Из 37 пациенток группы 2 чистая кожа (полное отсутствие ПВГ – IGA 0) отмечалась у 29 (78,4 %) пациентов, практически чистая кожа (слабо выраженная ПВГ – IGA 1) – у 6 (16,2 %) пациентов, умеренно выраженная ПВГ (IGA 2) – у 2 (5,4 %). Полученные данные соответствовали динамике шкалы ВАШ – снижение на 84,3 % (рис. 4).

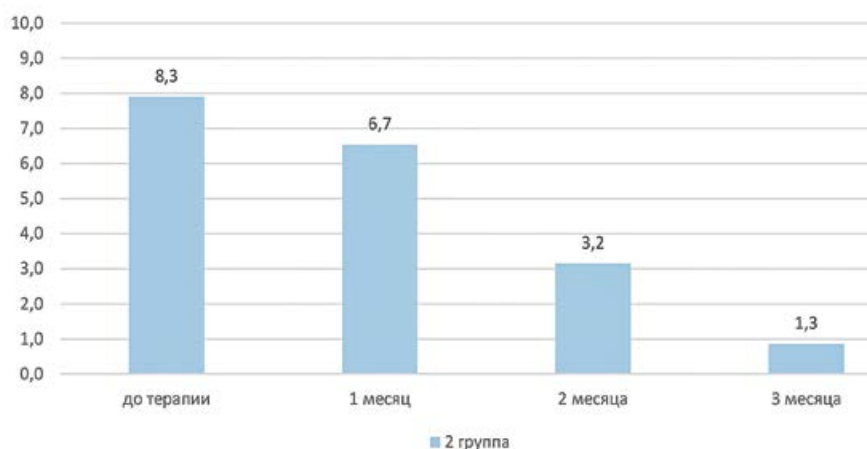


Рисунок 4. Данные динамики показателя шкалы ВАШ (гиперпигментация, баллы) у пациентов группы 2 (применение азелаиновой кислоты крем 20% на протяжении 3 месяцев).

Оценка безопасности применения крема Скинорен® 20% не выявила серьезных нежелательных явлений. В начале терапии у небольшого числа пациентов (менее 3%) возникало местное раздражение, проявляющееся в виде шелушения, эритемы, жжения, зуда. В большинстве случаев эти симптомы были не сильно выражены и проходили самостоятельно в течение нескольких дней в процессе лечения.

Выводы

1. Терапия с применением крема 20%-ной азелаиновой кислоты (Скинорен®) позволяет как предотвращать образование ПВГ, так и проводить коррекцию уже существующей поствоспалительной гиперпигментации.
2. Применение крема 20% азелаиновой кислоты (Скинорен®) на фоне приема изотретиноина (с 4 месяца приема) у пациенток с акне взрослых позволяет воздействовать на формирование поствоспалительной гиперпигментации, что в конечном итоге приводит к более значимому эстетическому результату (88% с достижением IGA0) и способствует повышению качества жизни (снижение APSEA на 87%).
3. Безопасность крема 20% азелаиновой кислоты (Скинорен®) оценивается как очень высокая, что подтверждается отсутствием нежелательных явлений у большинства пациентов. Менее 3% пациентов отметили носящие проходящий характер эритему, шелушение и субъективные ощущения в начале терапии препаратом.
4. Применение крема 20%-ной азелаиновой кислоты (Скинорен®) в виде монотерапии поствоспалительной гиперпигментации вызывает выраженный положительный эффект в купировании поствоспалительной гиперпигментации у всех пациенток, при этом достижение чистой кожи отмечается у 78,4%.

Список литературы / References

1. Goulden V, Stables GJ, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Oct; 41 (4): 577–80.
2. Yenitzer BA, et al. A Consensus on Acne Management Focused on Specific Patient Features. April 2014. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 18 (4): 1–13.
3. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 56–9.
4. Zeichner JA. Evaluating and Treating the Adult Female Patient With Acne. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 1416–1427.
5. Prenau S., Dreno B. Female Acne – A Different Subtype of Teenager Acne? *J EADV* 2012; 26: 277–282.
6. Chandra M, et al. Hydroquinone Therapy for Post-inflammatory Hyperpigmentation Secondary to Acne: Not Just Prescribable by Dermatologists. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92: 232–235.
7. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Aspite N, et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. *Exp Dermatol*. 2010; 19 (9): 813–820.
8. Proksch E, Segger D, Degwert J, Schunck M, Zague V, Oesser S. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014; 27 (1): 47–55.
9. Corvec S. Clinical and Biological Features of Cutibacterium (Formerly Propionibacterium) avidum, an Underrecognized Microorganism. *Clin Microbiol Rev*. 2018 May 30; 31 (3).
10. Akamatsu H, Komura J, Asada Y, et al. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res*. 1991; 283: 162–166.
11. Thiboutot DM, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: S1–23.
12. Клинические рекомендации акне вульгарные. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020. 33 с.
13. Хлебникова А. Н. Влияние азелаиновой кислоты на патогенез акне. *Вестник дерматологии и венерологии* 2015; (5): 116–121.
14. Khlebnikova A. N. The effect of azelaic acid on the pathogenesis of acne. *Bulletin of Dermatology and Venereology* 2015; (5): 116–121.
15. Nguyen QH, Bui TP. Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol* 1995; 34 (2): 75–84.
16. Schulte BC, Wu W, Rosen T. Azelaic Acid: Evidence-based Update on Mechanism of Action and Clinical Application. *J Drugs Dermatol* 2015; 14 (9): 964–968.
17. Begatin E. Adult female acne. Azelaic acid in the treatment of acne in adult females. *Introduction. Pharmacol Physiol* 2014; 27 (1): 1–2.
18. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N. Can we define acne as a chronic disease? *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 841–847.
19. Del Rosso JQ. Azelaic Acid Topical Formulations: Differentiation of 15% Gel and 15% Foam. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10 (3): 37–40.
20. Nguyen QH, Bui TP. Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol* 1995; 34 (2): 75–84.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: krugloval@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5044-5265

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: tytnrik@yandex.ru.
ORCID: 0000-0003-3437-5233

Бондаренко Валерия Васильевна, врач-дерматолог, косметолог².
E-mail: bondarenko@linline.ru. ORCID: 0000-0003-0177-3673

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, Москва

²АО «Клиника лазерной косметологии «Линлайн», Москва

Автор для переписки: Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: krugloval@mail.ru

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci, prof., head of Dermatology and Cosmetology Dept¹. E-mail: krugloval@mail.ru ORCID: 0000-0002-5044-5265

Gryazeva Natalia V., assistant at Dermatology and Cosmetology Dept¹.
E-mail: tytnrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Bondarenko Valeria V., dermatologist, cosmetologist².
E-mail: bondarenko@linline.ru. ORCID: 0000-0003-0177-3673

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Clinic of Laser Cosmetology 'Linline', Moscow, Russia

Corresponding author: Kruglova Larisa S. E-mail: krugloval@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л. С., Грязева Н. В., Бондаренко В. В. Терапия и профилактика поствоспалительной пигментации акне у взрослых. *Медицинский алфавит*. 2021; (9): 72–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-72-78>

For citation: Kruglova L. S., Gryazeva N. V., Bondarenko V. V. Issues of therapy and prevention of post-inflammatory acne pigmentation. *Medical alphabet*. 2021; (9): 72–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-72-78>





Скинорен® – эталонный* препарат азелаиновой кислоты для лечения акне и коррекции постакне у женщин**



профиль эффективности и безопасности доказан в клинических
исследованиях с участием более чем **3500 пациентов**^{1,2}

* Является референтным препаратом азелаиновой кислоты. ГРЛС, июнь 2020

** в виде поствоспалительной гиперпигментации

1. Schulte BC, Wu W, Rosen T. Azelaic Acid: Evidence-based Update on Mechanism of Action and Clinical Application. J Drugs Dermatol. 2015;14(9):964–8. 2. Хлебникова А.Н. Влияние азелаиновой кислоты на патогенез акне. Вестник Дерматологии и Венерологии 2015;(5):116–121

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Скинорен®. Действующее вещество: азелаиновая кислота 15% (гель) и 20% (крем). **Лекарственная форма:** гель для наружного применения, крем для наружного применения. **Показания к применению:** угревая сыпь легкой и средней степени тяжести. Дополнительно для геля: розацеа. Дополнительно для крема: гиперпигментация типа мелазмы. **Противопоказания:** гиперчувствительность, детский возраст до 12 лет (угревая сыпь), до 18 лет (розацеа и гиперпигментация типа мелазмы). **Способ применения и дозы:** 2 раза в день. Длительность индивидуальна. Улучшение наступает, как правило, через 4 недели лечения, при необходимости возможно применение в течение нескольких месяцев. **Побочное действие:** зуд, жжение, боль, сыпь, отек, депигментация, обострение астмы, аллергические реакции. **Особые указания:** избегать попадания в глаза и на слизистые оболочки. Во время лечения избегать использования спиртовых растворов, вяжущих средств, абразивных или отшелушивающих средств (для пилинга). **Беременность и лактация:** если польза превышает риск. При лактации не наносить на молочные железы. **Лекарственные взаимодействия:** не выявлено. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта.

ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»
125315, Москва, Ленинградский пр., д.72, корп.2,
тел. +7(495)789-11-60, info.ru@leo-pharma.com

МАТ-37864-8-2020 Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021 ГОДА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



18) Реклама

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru

KST



Цертолизумаба пэгол в лечении псориаза и псориатического артрита. Профиль пациента, обследование, мониторинг эффективности и переносимости

А. А. Хотко¹, М. Ю. Помазанова¹, Я. В. Козырь²

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, псориатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, цертолизумаба пэгол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Certolizumab pegol in treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: patient profiles, inspection, monitoring of safety

A. A. Khotko¹, M. Yu. Pomazanova¹, Ya. V. Kozyr²

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

KEY WORDS: psoriasis, psoriatic arthritis, genetically engineered biological preparations, certolizumab pegol.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Псориаз – хроническое заболевание мультифакторальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1].

Согласно представленным в литературе данным, в мире псориазом страдают 125 миллионов человек [2]. В общей структуре дерматологической заболеваемости псориаз составляет от 2 до 5 % [3]. Манифестация дерматоза может происходить в раннем детском возрасте, приобретая волнообразное неконтролируемое течение [4]. Специфическое поражение суставов наблюдается у 24–36 % больных псориазом [5]. Псориатический артрит

(ПсА) – отдельная нозологическая форма хронического неспецифического воспалительного поражения опорно-двигательного аппарата [6]. Заболевание относится к группе серонегативных спондилоартритов, включающей анкилозирующий спондилоартрит, реактивные артриты, энтеропатические артриты, ювенильный хронический артрит, SAPHO-синдром [7, 8].

С точки зрения возникновения этих двух заболеваний, ключевая роль ФНО-α в патогенезе псориаза и псориатического артрита была показана в целом ряде исследований [9]. Признана также ведущая роль иммунологических нарушений со стороны Т-клеток и других цитокинов [10, 11, 12].

Уже на протяжении нескольких лет на территории Российской Федерации зарегистрированы и используются для лечения псориаза препараты класса инги-

Список сокращений

ФНО – фактор некроза опухоли.

PASI – Psoriasis Area and Severity Index – индекс распространенности и тяжести псориаза.

DAS – Disease Activity Score – шкала активности заболевания.

BSA – Body Surface Area – общая площадь поражения при псориазе.

ГИПБ – генно-инженерные биологические препараты.

АЛТ – аланинаминотрансфераза.

АСТ – аспартатаминотрансфераза.

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

ГКС – глюкокортикостероид.

СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

биторов ФНО- α : инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт. В декабре 2018 году в РФ для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом с показаниями к проведению системной терапии, зарегистрирован новый ингибитор ФНО- α – цертолизумаб пэгол (Симзия®), ранее применявшийся для лечения псориатического артрита.

Цертолизумаб пэгол представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли альфа с уникальной структурой. Молекула цертолизумаба пэгала состоит из антигенсвязывающего (Fab') фрагмента гуманизированного моноклонального антитела к ФНО- α , ковалентно связанного с высокомолекулярным полиэтиленгликолем (ПЭГ, ~ 40 кДа) [13]. Использование Fab'-фрагмента вместо полноразмерного антитела, а также присоединение ПЭГ, представляющего собой гидрофильный инертный нетоксичный полимер, обеспечивает быстрое проникновение и накопление цертолизумаба пэгала в воспаленных тканях [13]. Молекула цертолизумаба пэгала является моновалентной, то есть способной связываться только с одной молекулой ФНО- α , благодаря чему цертолизумаб пэгол не участвует в образовании крупных иммунных комплексов, тогда как другие ГИБП, представляющие собой бивалентные антитела, могут образовывать крупные иммунные комплексы, в которых одна молекула антитела может быть связана с двумя молекулами ФНО- α , каждая из которых, будучи тримером, может быть, в свою очередь, связана с тремя молекулами антител, образуя разветвленную сеть [14, 15]. Такие крупные комплексы быстрее выводятся из кровотока, что может снижать эффективную концентрацию препарата [16]. Важным с клинической точки зрения является тот факт, что цертолизумаб пэгол на сегодняшний день является единственным ГИБП, который не проходит через гематоплацентарный барьер и не попадает в кровоток плода по Fc-зависимому механизму, что позволяет применять его при наличии клинической необходимости на протяжении всей беременности с минимизированным риском воздействия на развивающийся плод [17].

На базе Клинического кожно-венерологического диспансера (г. Краснодар) наблюдалось 15 (100 %) пациентов, из них 6 (40 %) с диагнозом «вульгарный псориаз» среднетяжелого и тяжелого течения и 9 (60 %) пациентов с диагнозом «псориатический артрит», которым был назначен препарат цертолизумаб пэгол (Симзия®) подкожно в дозе 200 мг раз в 2 недели и 400 мг раз в месяц соответственно после индукционной дозы 400 мг на 0-й, 2-й, 4-й неделях.

До начала проводимой терапии в группе пациентов с диагнозом «псориаз распространенный» индекс PASI был $28 \pm 1,2$ балла. Спустя 4 недели от начала проводимой терапии индекс PASI составил $38 \pm 1,2$ балла, на 12 неделе – $60 \pm 1,2$ балла, на 24-й неделе у пациентов был достигнут уровень PASI $88 \pm 1,2$ балла, что свидетельствует об успешности проводимой терапии. Исходный индекс BSA был больше 10. Спустя 24 недели от начала проводимой терапии индекс BSA варьировал в значениях от 2 до 5.

В группе пациентов с диагнозом «псориатический артрит» до начала лечения индекс DAS 28 был $5,3 \pm 0,8$ балла. Спустя 8 недель от начала проводимой терапии цертолизумаба пэголом значение индекса DAS 28 снизилось до $4,7 \pm 0,8$ балла, на 12-й неделе DAS 28 составил $2,9 \pm 0,8$ балла, и на 24-й неделе у пациентов был достигнут уровень DAS 28 1,6, что свидетельствует об успешности проводимой терапии. Снижение DAS 28 более чем на 1,2 балла говорит об эффективности лечения, снижении активности суставного синдрома, улучшении качества жизни пациента.

Ниже представлен ряд клинических случаев ведения пациентов, получавших цертолизумаб пэгол, демонстрирующих выраженное и стойкое уменьшение псориатического поражения кожи, активности псориатического артрита на фоне применения этого препарата.

Клинический случай 1

Пациентка А., болеет с 2013 года. Диагноз: псориаз вульгарный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма. Лечилась в условиях стационарного отделения ГБУЗ ККВД. Получала цитостатическую терапию метотрексатом 10 мг раз в неделю, топические ГКС. Отмечала незначительное улучшение состояния кожи (индекс PASI 23). Через полгода терапии отмечалось обострение кожного патологического процесса, было принято решение о назначении метотрексата в дозе 15 мг в неделю. Спустя 2 месяца терапии кожный патологический процесс не имел положительной динамики, в связи с чем метотрексат был отменен. Через месяц после отмены препарата наблюдалось обострение кожного процесса, была возобновлена цитостатическая терапия метотрексатом в дозе 20 мг раз в неделю. Спустя 2 месяца терапии течение кожного патологического процесса не имело положительной динамики (индекс PASI составил 20 баллов). Были проведены лабораторные анализы крови, отмечено повышение уровня трансаминаз крови (АЛТ – 102 Ед/л; АСТ – 85 Ед/л; ГГТ – 125 Ед/л), в связи с чем было принято решение об отмене цитостатической терапии.

Ввиду распространения кожного патологического процесса, отсутствия эффекта от проводимой терапии, пациентке был назначен препарат цертолизумаб пэгол подкожно 400 мг на 0-й, 2-й, 4-й неделях и далее 200 мг раз в 2 недели (рис. 1, 2). Спустя 12 недель терапии препаратом пациентка отмечала значительное улучшение состояния кожи. Больная достигла целевого уровня: PASI 90 (рис. 3, 4). В лабораторных показателях крови отклонений от нормы не выявлено. Было принято решение о продолжении терапии препаратом.

Спустя 6 месяцев терапии цертолизумаба пэголом сохранялась стойкая ремиссия, пациентка жалоб не предъявляла.

Клинический случай 2

Пациент В., болеет с марта 2014 года, когда впервые появились высыпания на коже туловища, верхних конечностей. К врачу не обращался, лечился самостоятельно топическими ГКС и народными средствами. В октябре 2014 года был госпитализирован в стационарное отде-

ление ГБУЗ ККВД, где выставлен диагноз «псориаз распространенный, прогрессирующая стадия. Индекс PASI 17. Псориатический артрит II степени активности с поражением периферических суставов кистей и стоп ФН II степени».

Была назначена дезинтоксикационная и гипосенсибилизирующая терапия, гепатопротекторы, метотрексат 10 мг раз в неделю под контролем лабораторных анализов крови, местная терапия. Спустя 3 месяца после терапии наблюдалось обострение кожного патологического процесса, обострение суставного синдрома. Лабораторные показатели крови: СОЭ – 40 мм/ч, С-реактивный белок – 53 мг/л, АЛТ – 80 Ед/л; АСТ – 110 Ед/л; ГГТ – 60 Ед/л.

Учитывая прогрессирование кожного патологического процесса, а также тяжесть суставного синдрома, было принято решение о назначении адалимумаба, однако болезненность в суставах сохранялась. В 2017 году в ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой были назначены метотрексат 15 мг в неделю и адалимумаб. В течение полугода назначенной терапии не наблюдалось видимого положительного эффекта.

В 2018 году было принято решение о смене ГИБП. Пациенту был назначен препарат устекинумаб. Спустя 12 недель от начала проводимой терапии не отмечалось положительной динамики: застойно инфильтрированные бляшки на фоне вторично депигментированных изменений, сохранялось мелкопластинчатое шелушение. Индекс PASI 35.

В 2019 году пациент был консультирован в Клиническом кожно-венерологическом диспансере (г. Краснодар).

Учитывая прогрессирование кожного патологического процесса, было принято решение о смене препарата и назначении препарата цертолизумаба пэггол подкожно (рис. 5, 6).

Спустя 12 недель проводимой терапии отмечалась положительная динамика: уменьшение инфильтрации, отсутствие новых элементов псориатического поражения кожи, снижение активности суставного синдрома. Констатируется дости-

жение PASI 90 (рис. 7, 8). Отклонений в лабораторных показателях крови не выявлено. Спустя год терапии цертолизумаба пэгголом сохраняется стойкая ремиссия.

Вывод

Цертолизумаба пэггол оказывает значимое, стойкое снижение активности псориатического артрита, торможение суставной деструкции, уменьшение тяжести псориатического поражения кожи, улучшает качество жизни пациентов с вульгарным псориазом и псориатическим артритом. Безболезненность



Рисунки 1, 2. До начала проведения терапии препаратом цертолизумаба пэгголом. Согласие пациента на использование фотографий получено.



Рисунки 3, 4. 12-я неделя после начала терапии препаратом цертолизумаба пэггол. Согласие пациента на использование фотографий получено.



Рисунки 5, 6. До начала проведения терапии препаратом цертолизумаба пэггол. Согласие пациента на использование фотографий получено.



Рисунки 7, 8. 12-я неделя после начала терапии препаратом цертолизумаба пэгол. Согласие пациента на использование фотографий получено.

инъекций цертолизумаба пэгол, хорошая переносимость и возможность делать инъекции самостоятельно после обучения медицинским специалистом повышают приверженность пациентов терапии этим препаратом.

Также благодаря тому, что цертолизумаба пэгол не проникает через гемато-плацентарный барьер по Fc-зависимому механизму, у пациенток с псориазом и псориатическим артритом появляется прекрасная возможность планировать семью. Цертолизумаба пэгол может назначаться пациенткам репродуктивного возраста с учетом потенциальной беременности на протяжении всей беременности, а также во время грудного вскармливания [1].

Таким образом, понимание патогенеза и взаимосвязи псориаза и псориатического артрита, ведущей роли в развитии этих заболеваний определенных цитокинов и выбор соответствующей терапии, основанный на данных доказательной медицины и собственного клинического опыта, позволит улучшить контроль и прогноз жизни пациентов с этими заболеваниями.

Список литературы / References

1. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации. Псориаз. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/866>. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Clinical guidelines. Psoriasis. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/866>.
2. Бакулев А.А., Фитилева Т.В., Новодережкина Е.А., Гиллотю И., Тиан Х., Ховэ Т., Петри Г. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Результаты опроса пациентов и врачей, проведенного в медицинских организациях в России. Вестник дерматологии и венерологии. 2018. 94, № 3. С. 67–76. Bakulev A. A., Fitileva T. V., Novoderezhkina E. A., Gillotyu I., Tian H., Hove T., Petri G. Psoriasis: clinical and epidemiological features and issues of therapy. Results of a survey of patients and doctors conducted in medical organizations in Russia. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2018.94, No. 3. P. 67–76.
3. Осина А.В., Понич Е.С., Круглова Л.С. Псориаз и онкологические заболевания: возможная взаимосвязь и потенциальные риски. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. № 5. Osina A. V., Ponich E. S., Kruglova L. S. Psoriasis and Cancer: Potential Relationships and Potential Risks. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2017. No. 5.
4. Azfar R. S., Gelfand J. M. Psoriasis and metabolic diseases: Epidemiology and pathophysiology. Curr Opin Rheumatol. 2008; 20 (4): 416–422.
5. Kuritzky P. S., Ferreira C. de C., Nogueira L. S. C., da Mota L. M. H. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. An. Bras. Dermatol. 2015; 90: 367–375.
6. Трушина Л.С., Агабабова Э.Р. и др. Клинические варианты и морфологическая картина суставного синдрома у больных псориазом. Тер. арх. 1983. № 2. С. 123–126.

Trushina L. S., Agababoka E. R. and other Clinical variants and morphological picture of articular syndrome in patients with psoriasis. Ter. Arch. 1983. No. 2. P. 123–126.

7. Олисова О.Ю., Гаранян Л.Г. Коморбидности при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. № 6. Olishova O. Yu., Garanyan L. G. Comorbidity in psoriasis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2016. No. 6.
8. Окорок А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. В 10 тт. Т. Окорок А.Н. Diagnostics of diseases of internal organs. In 10 volumes. T.
9. Колева Н.Н. Артропатический псориаз. ДВКС. 2010. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/artropaticheskiy-psoriaz> (дата обращения: 24.02.2021).
10. Nesbitt et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor a agents. Infl Bowel Dis. 2007; 13 (11): 1323–1332.
11. Клиническая иммунология: Руковод. для врачей. Под ред. Е.И. Соколова. М.: Медицина, 1996. 272 с. Clinical Immunology: Lead. for doctors. Ed. E. I. Sokolov. M.: Medicine, 1996. 272 p.
12. Милевская С.Г., Баженова О.Б. Уровень иммуноглобулинов при псориатическом артрите, псориазе и ревматоидном артрите. МРЖ. 1985. № 7. С. 11. Milevskaya S. G., Bazhenova O. B. The level of immunoglobulins in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis. GRM. 1985. No. 7. P. 11.
13. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. № 6. Sokolovsky E. V., Kruglova L. S., Ponich E. S. 'Painful' points of systemic therapy with biological agents in psoriasis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2015. No. 6.
14. Carron P. et al. Scintigraphic Detection of TNFα with a Radiolabeled Anti-TNFα in Patients with Active Peripheral Spondyloarthritis and Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism. 2016. 65. 10. e000265.
15. Cassinotti A., Ardizzone S., Porro G. B. Certolizumab pegol: an evidence-based review of its place in the treatment of Crohn's disease. Core Evid. 2008; 2 (3): 209–229.
16. Campanati A., Benfaremo D., Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A., Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. Expert Opin Biol Ther. 2017 Mar; 17 (3): 387–394. DOI: 10.1080/14712598.2017.1283401. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28165828.
17. Tracey et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. Pharmacology & Therapeutics 2008; 117 (2): 244–279.
18. Mariette X., Förger F., Abraham B. et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, post-marketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2018; 77 (2): 228–233. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212196.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Хотко Алкес Асланчеринович, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

Помазанова Марина Юрьевна, зав. стационарным отделением клинического кожно-венерологического диспансера¹. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-5319

Козыр Яна Викторовна, клинический ординатор². E-mail: yana.kozyr96@gmail.ru. ORCID: 0000-0001-9880-0417

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Автор для переписки: Помазанова Марина Юрьевна. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru.

About authors

Hofko Alkes A., PhD Med, deputy chief physician¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

Pomazanova Marina Yu., head of Inpatient Dept¹. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-5319

Kozyr Yana V., clinical resident². E-mail: yana.kozyr96@gmail.ru. ORCID: 0000-0001-9880-0417

¹Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Pomazanova Marina Yu. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru.

Для цитирования: Хотко А.А., Помазанова М.Ю., Козыр Я.В. Цертолизумаба пэгол в лечении псориаза и псориатического артрита. Профиль пациента, обследование, мониторинг эффективности и переносимости. Медицинский алфавит. 2021; (9): 79–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-79-82>

For citation: Hofko A. A., Pomazanov M. Yu., Kozyr Ya. V. Certolizumab pegol in treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: patient profiles, inspection, monitoring of safety. Medical alphabet. 2021; (9): 79–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-79-82>



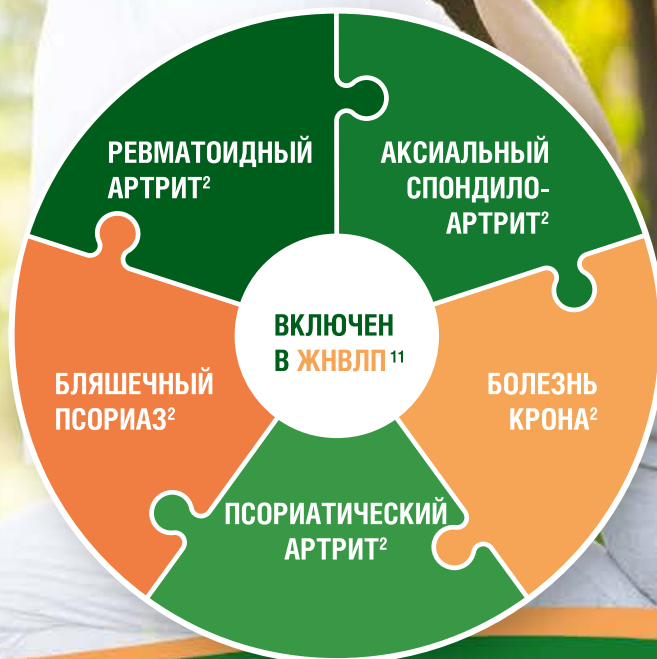
СИМЗИЯ®

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПЭГИЛИРОВАННЫЙ ИНГИБИТОР ФНО-α БЕЗ Fc-ФРАГМЕНТА¹

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК, НУЖДАЮЩИХСЯ В БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ:

- НА ЭТАПЕ ПЛАНИРОВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ
- ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
- В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ³

- ✓ **БЫСТРОЕ И СТОЙКОЕ УМЕНЬШЕНИЕ ТЯЖЕСТИ
ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И НОГТЕЙ⁴**
- ✓ **ЗНАЧИМОЕ И СТОЙКОЕ ТОРМОЖЕНИЕ СУСТАВНОЙ
ДЕСТРУКЦИИ⁴⁻⁶, РАЗРЕШЕНИЕ УВЕИТОВ⁷, ЭНТЕЗИТОВ^{4,7}
И ДАКТИЛИТОВ⁴**
- ✓ **ПОЛНОЕ ЗАКРЫТИЕ СВИЩЕЙ У 55% ПАЦИЕНТОВ
С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА⁸**
- ✓ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ГИБП^{4,9,10}**



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов: Симзия®, Ремикейд®, Фламмазис®, Инфликсимаб®, Хумира®, Далибра®, Энбрел®, Симпони®, Эрелиз®; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Симзия® от 02.12.19 пп.1,2 <http://www.grfs.rosminzdrav.ru>, дата посещения сайта 17.03.2021; 3. Лила А.М. Современная ревматология, 2018;12(1):93-100; 4. van der Heijde D, et al. RMD Open 2018;4:e000582; 5. Smolen JS et al. Arthritis Research & Therapy 2015; 17:245; 6. van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2018;77:699-705; 7. van der Heijde D et al. Rheumatology 2017;56:1498-1509; 8. Vavricka SR et al. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1530-1539; 9. Weinblatt et al. Arthritis Research & Therapy (2015) 17:325; 10. UCB Data on File (AS001 Wk204 Final Tables, 2016, Table 4.2.1) данные доступны по запросу; 11. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) <http://static.government.ru/media/files/K1IPEUszF2gmwvTkW74IPOASarj7KggL.pdf> дата посещения сайта 17.03.2021

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СИМЗИЯ®

Торговое название: Симзия®. МНН: цертолизумаб пэгол (certolizumab pegol). Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: на 1 мл препарата: активное вещество: цертолизумаб пэгол 200,0 мг; вспомогательные вещества: натрия ацетат 1,36 мг, натрия хлорид 7,31 мг, вода для инъекций до 1,00 мл. Показания к применению: Ревматоидный артрит (РА): Лечение РА умеренной и высокой степени активности у взрослых (с 18 лет); в комбинации с метотрексатом (МТ) при недостаточном ответе на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая МТ, или в качестве монотерапии при непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения МТ. Болезнь Крона (БК): лечение БК у умеренной и высокой степени активности заболевания у взрослых при неэффективности терапии БПВП. Аксиальный спондилоартрит (аксСпА), включая Анкилозирующий спондилит (АС) и аксСпА без рентгенологических признаков АС: лечение тяжелого активного АС при недостаточном ответе на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или при их непереносимости у взрослых. АксСпА без рентгенологических признаков АС: лечение тяжелого активного аксСпА без рентгенологических признаков АС, но с объективными признаками воспаления. Псориаз: лечение псориаза у взрослых в комбинации с МТ при недостаточном ответе на терапию БПВП или в качестве монотерапии в случае непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения МТ. Бляшечный псориаз: лечение бляшечного псориаза умеренной и высокой степени активности у взрослых, которым показана системная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к цертолизумабу пэголу или другим компонентам, входящим в состав препарата; сепсис или риск возникновения сепсиса, а также тяжелые хронические или локализованные инфекции в активной стадии (в том числе туберкулез, абсцессы, другие оппортунистические инфекции, включая грибковые (гистоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, бластомицоз, коцидиодиомикоз, нокардиоз, листериоз и др.); пневмоцистные и вирусные инфекции, включая вирусный гепатит В в стадии реактивации; сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК) по NYHA, детский возраст (до 18 лет); одновременное применение анакинры, абатацепта и этанерцепта. Меры предосторожности: Пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие инфекций, включая активный и латентный туберкулез и хронические и местные очаги инфекции, до назначения препарата Симзия®, в ходе лечения и после его окончания. В случае развития тяжелой инфекции или туберкулеза лечение препаратом Симзия® следует прекратить. Вакцинация пациентов, получающих лечение препаратом Симзия®, допускается, за исключением применения живых и живых ослабленных вакцин. При злокачественных новообразованиях лечение препаратом Симзия® рекомендуется назначать с осторожностью. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожи пациентов, имеющих факторы риска развития рака кожи. Следует применять с осторожностью при лечении пациентов с ХОБЛ и активных курильщиков в связи с повышенным риском злокачественных новообразований. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ХСН III функционального класса по классификации NYHA. Побочное действие: наиболее частые (часто ≥1/100, <1/10) нежелательные явления (НЯ): бактериальные (включая абсцессы) и вирусные инфекции, знобиоподобия, лейкопения, головная боль, нарушения чувствительности, повышение артериального давления, тошнота, рвота, гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, сыпь, гипертермия, боль (неуточненной локализации), астения, зуд, реакции в месте инъекции. Производитель: Веттер Фарма-Фертинг ГмбХ и Ко, Германия. Владелец РУ: ЮСБ Фарма С.А. Бельгия. Условия отпуска: по рецепту. Полную информацию по препарату, включая способ применения и дозы, взаимодействие с другими препаратами, полный перечень НЯ, меры предосторожности, читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Симзия®, дата пересмотра инструкции: 02.12.19. Регистрационный номер: ЛП-000008



За дополнительной информацией обращайтесь:
ООО «ЮСБ Фарма», 123112, Москва, 1-ый Красногвардейский проезд, стр. 15
Тел.: 8 495 644-3322, Факс: 8 495 644-3329 E-mail: medinfo.rus@ucb.com
www.ucbrussia.ru
RU-P-CZ-2100009

ФНО – фактор некроза опухоли
Fab (fragment crystallizable region) – кристаллизующийся
фрагмент иммуноглобулина
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

Опыт терапии баланопостита комбинированным топическим стероидом

Ю. В. Неведева¹, О. Р. Зиганшин¹, Н. А. Козавчинская², В. В. Брик²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Широкое распространение баланопоститов обуславливает необходимость разработки высокоэффективных методов лечения. Описан опыт применения комбинированного топического стероида у больного баланопоститом, осложненным реактивным артритом и кератодермией. Показана высокая эффективность лечения баланопостита и кератодермии комбинированным топическим стероидом, обладающим противовоспалительным, противомикробным, фунгицидным и ранозаживляющим действием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: баланопостит, болезнь Рейтера, комбинированный топический стероид.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chlamydial etiology balanoposthitis therapy experience with combined topic steroid

Yu. V. Nefedyeva¹, O. R. Ziganshin¹, N. A. Kosavchinskaya², V. V. Brik²

¹Chelyabinsk State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

The widespread spread of balanoposthitis necessitates the development of highly effective treatment methods. The experience of using combined topic steroid in a patient with balanoposthitis complicated by reactive arthritis and keratoderma is described. The high efficiency of treatment of balanoposthitis and keratoderma with a combined topical steroid with anti-inflammatory, antimicrobial, fungicidal and wound healing effects has been shown.

KEY WORDS: balanoposthitis, Reiter's disease, combined topic steroid.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Баланопостит – воспалительное заболевание кожи головки и крайней плоти полового члена, которое чаще всего развивается вследствие иммуносупрессии и сенсибилизации данной области продуктами жизнедеятельности патогенных и условно патогенных микроорганизмов, колонизирующих уретру, предстательную железу и непосредственно кожу головки пениса и препуциального мешка [1]. Частота выявления баланопостита у пациентов, по разным причинам обратившихся к дерматовенерологу амбулаторно, составляет до 20–30%.

К первичным баланопоститам относятся баланопоститы, развившиеся вследствие нарушения личной гигиены, физиологической предрасположенности (удлиненная крайняя плоть), травматизации. При этом на коже головки и крайней плоти создаются благоприятные условия для развития различных популяций условно патогенных микроорганизмов. Вторичные баланопоститы возникают на фоне инфекций, передаваемых половым путем, диабета, алергодерматозов или других заболеваний [2, 3]. Активность клинических проявлений заболевания напрямую связана с состоянием местного иммунитета и условно-патогенной флоры.

Широкое распространение баланопоститов обуславливает необходимость разработки высокоэффективных мето-

дов лечения, поиск новых безопасных высокоэффективных препаратов. Применение комбинированных топических стероидов, обладающих противовоспалительным, ранозаживляющим, противовирусным и иммуномодулирующим свойствами в лечении ирритантного баланопостита, является весьма актуальным.

Приводим описание **клинического случая** с опытом терапии баланопостита.

Больной Е., 21 год, впервые обратился в поликлиническое отделение ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» 15.04.2019 с жалобами на высыпания на коже лица, кистей, стоп, полового члена, болезненность в области коленных, локтевых суставов, суставах кистей и стоп. Отмечал общую слабость и периодическое повышение температуры до субфебрильных цифр.

Из анамнеза установлено, что пациент считает себя больным с октября 2018 года, когда впервые появились боли в суставах. В декабре 2018 года обратился к ревматологу областной клинической больницы, был выставлен диагноз «реактивный артрит». Амбулаторно получил курс терапии флемоксином и преднизолоном без эффекта. С 08.04.2018 по 14.04.2018 находился на стационарном

лечении в Брединской ЦРБ с диагнозом «болезнь Рейтера», получил лечение: цефтриаксон 1 мл внутривенно струйно два раза в день, кеторолак 2,0 внутримышечно, омепразол, трамадол без положительной динамики.

С апреля 2019 года отметил ухудшение, появление свежих высыпаний на коже лица, кистей, стоп, половых органов. Госпитализирован в стационарное отделение круглосуточного пребывания Челябинского областного клинического кожно-венерологического диспансера 15.04.2019.

Аллергоанамнез и наследственность не отягощены. Вредные привычки: курение. Со слов пациента, перенесенные заболевания: ОРВИ. Соматические заболевания: хронический гастрит, дуодено-гастральный рефлюкс, хронический бронхит, ринит. Курит. ФОГ от 25.12.2018: без особенностей.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Органы и системы без особенностей. Температура тела 37,5 °С. Периферические лимфоузлы не увеличены. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст., пульс 112 в минуту, удовлетворительного наполнения. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус при поступлении (рис. 1, 2, 3, 4): дерматологический процесс распространен, симметричен, локализуется на коже лица (лоб, губы, щеки, височные области), шеи, конечностей (кисти и стопы), полового члена. Представлен бляшками красного цвета, с массивными желто-зелеными корками на поверхности и зоной гиперемии по периферии. На красной кайме губ трещины. Пальцы кистей и стоп отечные («сосискообразные»). На коже подошвенной поверхности стоп бляшки красного цвета, покрытые желтоватыми корками, явления гиперкератоза. Движения в суставах кистей и стоп затруднены, болезненны. Головка полового члена гипертрофирована, губки уретры отечны, на коже полового члена ксеротические папулы желтовато-коричневого цвета, эрозии с желтыми корками на поверхности. Крайняя плоть гипертрофирована, отечна, на поверхности эрозии, желтовато-коричневые корки. Ногтевые пластинки кистей и стоп утолщены, желтого цвета, с подногтевым гиперкератозом, явлениями онихолизиса.

Данные лабораторных исследований

Общий анализ крови (от 25.12.2018): гемоглобин – 137 г/л, эритроциты – $4,44 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 40,7%, тромбоциты – $308 \times 10^9/л$, лейкоциты – $10,66 \times 10^9/л$, эозинофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 35%, сегментоядерные нейтрофилы – 32%, лимфоциты – 24%, базофилы – 2%, моноциты – 6%, СОЭ – 27 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 12 мкмоль/л, АСТ – 22 Ед/л, АЛТ – 28 Ед/л, глюкоза – 3,5 ммоль/л, креатинин – 80 мкмоль/л, мочевины – 3,9 ммоль/л, мочевая кислота – 284 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 224 МЕ/л, гаммаглутаминтрансфераза – 29 Ед/л, ревматоидный фактор – 8,1 МЕ/мл, повышен уровень СРБ – 30,2 мг/л (норма: 0–6), волчаночный антикоагулянт – 1,03, иммуноглобулин G общий – 11,62 г/л, иммуноглобулин M общий – 1,66 г/л, иммуноглобулин A общий – 3,6 г/л, повышен уровень АСЛ-О – 7094 МЕ/мл (референсные значения: 0–200).



Рисунок 1. Пациент 21 год. Клинические проявления кератодермии при болезни Рейтера (до лечения).



Рисунок 2. Пациент, 21 год. Клинические проявления реактивного артрита при болезни Рейтера (до лечения).



Рисунок 3. Пациент, 21 год. Клинические проявления кератодермии подошв при болезни Рейтера (до лечения).



Рисунок 4. Пациент, 21 год. Клинические проявления баланопостита при болезни Рейтера (до лечения).



Рисунок 5. Пациент, 21 год. Клинические проявления кератодермии при болезни Рейтера (7-й день лечения).



Рисунок 6. Пациент, 21 год. Клинические проявления реактивного артрита при болезни Рейтера (7-й день лечения).



Рисунок 7. Пациент, 21 год. Клинические проявления кератодермии подошв при болезни Рейтера (7-й день лечения).



Рисунок 8. Пациент, 21 год. Клинические проявления баланопостита при болезни Рейтера (7-й день лечения).

Иммуноферментный анализ: сифилис отрицательный. Антитела: антиген ВИЧ-1,-2, HbsAg, HCVAg не обнаружены. Общий анализ мочи без патологии.

Соскоб на грибы с кожи губ, лица, нижних конечностей, с ногтей стоп: мицелий гриба не обнаружен. Проведено определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам с высыпаниями: чувствителен к цефтриаксону, спарфлоксацину, азитромицину, кларитромицину, гентамицину и доксициклину ($\pm$), нечувствителен к эритромицину.

Иммуноферментный анализ сыворотки крови на хламидии: слабоположительный КП 1,5. Мазок из уретры: единичные лейкоциты 0–1 в поле зрения, слизь –4+, эпителий – 20–30, гонококки, трихомонады не обнаружены, микрофлора – палочки, кокки; ПЦР на хламидии не обнаружено; антиген HLA-B27 обнаружен 15.04.2019.

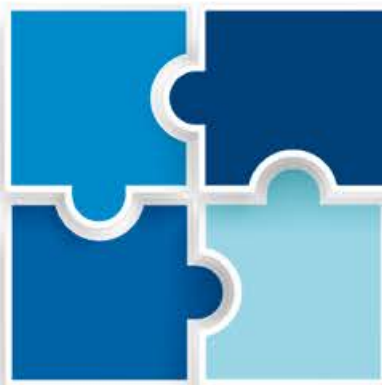
УЗИ почек, надпочечников: патологии не выявлено; УЗИ органов брюшной полости: полиповидное образование желчного пузыря. Эхо-КГ: размеры полостей сердца в пределах нормы. Сократительная функция миокарда сохранена. Проток митрального клапана I степени с регургитацией 1 степени. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 88 ударов в минуту. Электрическая ось сердца не отклонена. Элементы нарушения внутрижелудочковой проводимости. Рентгенография грудной клетки в двух проекциях: патологических изменений в легких не выявлено. Рентгенография крестцово-подвздошных сочленений: без патологии.

Консультирован ревматологом Челябинской областной клинической больницы, 15.04.2019 выставлен диагноз: «реактивный артрит, полиартрит неуточненной этиологии, HLA B27 – ассоциированный. Болезнь Рейтера III степени активности. НФС-2. Консультация терапевта: хронический бронхит курильщика. Хронический ринит. Синусовая тахикардия».

Выставлен заключительный диагноз: «М 02.3. Болезнь Рейтера (бленорейная кератодермия, цирцинарный баланопостит, реактивный артрит суставов кистей, стоп, коленных суставов)».

С 15.04.2019 по 26.04.2019 пациент получил стационарное лечение в Челябинском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере: сульфасалазин 500 мг два раза в сутки 8 дней, далее три раза в сутки 4 дня; индометацин 25 мг по две таблетки два раза в день; омепразол 20 мг два раза в день; ванночки для кистей и стоп с раствором перманганата калия два раза в сутки, крем мометазона фуроат + гентамицина сульфат + экконазола нитрат + декспантенол на высыпания на коже лица, кистей, стоп, полового члена два раза в день 12 дней. Выписан с клиническим выздоровлением (рис. 5, 6, 7, 8). Пациенту рекомендовано диспансерное наблюдение в течение не менее 7 лет: раз в месяц в течение первых трех месяцев после стационарного лечения; раз в 3 месяца до конца первого года наблюдения; 1–2 раза в год в зависимости от состояния здоровья.

Таким образом, болезнь Рейтера (синоним: уретроокулосиновиальный синдром) представляет собой редкую патологию, характеризующуюся патогномоничной триадой



ТЕТРАДЕРМ®

крем для наружного применения

**ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ГКС,
СПОСОБСТВУЮЩИЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ***

- Оригинальный 4-х компонентный препарат
- Современные действующие вещества
- Полноценная схема лечения инфицированных дерматозов в одном средстве

Мометазон

нефторированный
глюкокортикоид
3 класса

Эконазол

современный
противогрибковый
компонент

Гентамицин

эффективный
антибактериальный
компонент

Декспантенол

противовоспалительное
регенерирующее
средство

*Больше,
чем лечение!*

**НОВИНКА
30 г**

* По данным ГРЛС, является единственным зарегистрированным лекарственным средством с комбинацией Мометазон + Эконазол + Гентамицин + Декспантенол.

** Третье место в номинации «Лучший инновационный продукт в сфере медицины, биотехнологий и фармацевтики» премии правительства Санкт-Петербурга за оригинальный комбинированный лекарственный препарат собственной разработки для применения в дерматологии.

Производитель:
АО «ВЕРТЕКС», 199106, Россия,
Санкт-Петербург, В.О., 24-я линия, д. 27А,
Горячая линия: 8-800-2000-305
(звонок по России бесплатный)
www.vertex.spb.ru
РЕКЛАМА

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ



Лучший инновационный продукт 2019 года**



клинических признаков (уретрит, конъюнктивит, артрит), ролью инфекционных (преимущественно *Chlamydia trachomatis*) генетических (носители HLA-B 27) и иммунных факторов. В терапии поражений кожи и слизистых оболочек (кератодермии, цирцинарного баланопостита) при болезни Рейтера используются комбинированные топические стероиды, обладающие высокой клинической эффективностью.

Список литературы / References

1. Рюмин Д. Лечение баланитов и баланопоститов. Д. Рюмин. Врач. 2006. С. 29–32. Ryumin D. Treatment for balanitis and balanoposthitis. Vrach. 2006; 29–32.
2. Перламутров Ю. Н., Чернова Н. И. Современный подход к совершенствованию терапии баланопоститов. Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова. Фармакотерапия в дерматовенерологии. 2010. № 3. 61–65. Perlamutrov Yu. N., Chernova N. I. A modern approach to improving the therapy of balanoposthitis. Pharmacotherapy in dermatovenereology. 2010; 3: 61–65.
3. Круглова Л. С., Федоров Д. В. и соавт. Актуальные рекомендации по применению многокомпонентного препарата в дерматологии. Л. С. Круглова, Д. В. Федоров, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева, А. Б. Яковлев. Медицинский алфавит. № 26. 2019. Т. 2. Дерматология. 67–72. Kruglova L. S., Fyodorov D. V., Stenko A. G., Gryazeva N. V., Yakovlev A. B. Actual recommendations for multicomponent drug use in dermatology. Medical Alphabet. 2019; 2 (26): 67–72.

Статья поступила / Received 24.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021
Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Нефедьева Юлия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии¹. E-mail: women200681@mail.ru.

Зиганшин Олег Раисович, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии¹. E-mail: ziganshin_oleg@mail.ru.

Козавчинская Наталья Александровна, зав. стационарным отделением круглосуточного пребывания². E-mail: Dotor73@mail.ru.

Брик Виктория Владимировна, врач-дерматовенеролог стационарного отделения круглосуточного пребывания².

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», г. Челябинск

Автор для переписки: Нефедьева Юлия Владимировна. E-mail: women200681@mail.ru.

About authors

Nefedyeva Yulia V., PhD Med, associate prof. at Dept of Dermatovenereology¹. E-mail: women200681@mail.ru.

Ziganshin Oleg R., DM Sci, prof., head of Dept of Dermatovenereology¹. E-mail: ziganshin_oleg@mail.ru.

Kosavchinskaya Nataliya A., head of Dept of Round-the-Clock Inpatient Stay². E-mail: Dotor73@mail.ru.

Brik Victoria V., dermatovenereologist at Dept of Round-the-Clock Inpatient Stay²

¹Chelyabinsk State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Nefedyeva Yulia V. E-mail: women200681@mail.ru.

Для цитирования: Нефедьева Ю. В., Зиганшин О. Р., Козавчинская Н. А., Брик В. В. Опыт терапии баланопостита комбинированным топическим стероидом. Медицинский алфавит. 2021; (9): 84–88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-84-88>

For citation: Nefedyeva Yu. V., Ziganshin O. R., Kosavchinskaya N. A., Brik V. V. Chlamydial etiology balanoposthitis therapy experience with combined topic steroid. Medical alphabet. 2021; (9): 84–88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-84-88>



15-16
апреля
2021

I конгресс с международным участием МОСКОВСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Москва, Новый Арбат, 36, здание Правительства Москвы

Уважаемые коллеги!

15-16 апреля 2021 года в Москве пройдет I конгресс с международным участием «Московская ревматология»

Руководитель проекта: Загребнева Алена Игоревна, главный внештатный специалист ревматолог Департамента здравоохранения города Москвы, заведующая отделением ревматологии 2 ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», доцент кафедры общей терапии ФУВ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н.

Научный организатор: АНО «Высшая ревматология»

При поддержке: ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ

Научная программа посвящена наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики ревматологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, подагра, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит/ПсСпА, системная красная волчанка, системная склеродермия, васкулиты и др.

С докладами выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, руководители учреждений здравоохранения федерального и регионального уровня, представители медицинской науки.

Выставочная экспозиция представит продукцию ведущих производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, изделий медицинского назначения, медицинских издательств.

Конгресс проходит в рамках проекта «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение» и объединяет ведущих специалистов врачей-ревматологов, терапевтов, врачей общей практики, дерматологов, неврологов, кардиологов, хирургов, травматологов, гинекологов, пульмонологов.

Адрес и место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36, здание Правительства Москвы, секторальные залы А, В, С

Вход на мероприятие по пригласительным билетам / Конгресс сопровождается онлайн трансляцией на сайте: www.imfd.ru

Организационно-технический исполнитель

Информационно-выставочное агентство
«ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, стр. 1
Тел.: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27
www.imfd.ru

Координатор проекта: Иванова Евгения,
e-mail: ivanova@imfd.ru / тел. доб.: 121

Менеджер проекта: Мигунова Нина,
e-mail: nina@imfd.ru / тел. доб.: 122

Влияние интерференции световых и лазерных технологий на микроциркуляцию при инволютивных изменениях кожи

Д. В. Демидион¹, Е. Л. Баранова¹, Ж. Ю. Юсова¹, М. А. Авагумян¹,
Д. Б. Кульчицкая², И. А. Ахмедбаева¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В исследовании на 115 пациентах изучалось влияние интерференции IPL-воздействия с использованием фильтров 640 и 560 нм и эрбиевого фракционного лазера длиной волны 1565 нм на микроциркуляцию у пациентов с инволютивными изменениями кожи. Основами всех репаративных процессов является микроциркуляторное звено как единица трофической системы кожи. Изучая влияние фототехнологий и лазерного фракционного воздействия на микроциркуляцию, по результатам данных исследований представляется возможным составление алгоритмов ведения пациентов, включающих дополнительные методы лечения, а также алгоритм стандартизации проведения процедур, включающих кратность и количество процедур. Данные исследования могут являться исходными для введения стандартов, которые позволят снизить количество осложнений, а также повысить клиническую эффективность проводимого лечения, что сделает метод более широкодоступным. Оценка состояния микроциркуляции осуществляли, применяя метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), при использовании математического анализа вейвлет-преобразования. Под действием интерференции IPL-воздействия с использованием фильтров 640 и 560 нм и эрбиевого фракционного лазера длиной волны 1565 нм выявлена положительная динамика показателей всех звеньев микроциркуляции, по данным ЛДФ. У женщин со спастическим типом МЦ снизился изначально повышенный нейрогенный и миогенный тонус артериол, выявлено улучшение эндотелиальной функции. У женщин с гиперемическим типом МЦ наблюдались улучшение нейрогенного тонуса, коррекция эндотелиальной дисфункции и устранение застойных явлений в веноулярном звене МЦ. Однако вышеуказанные изменения были более значимыми у пациенток с гиперемическим типом МЦ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инволютивные изменения кожи, лазерные фракционные методы, световые технологии, широкополосный свет, микроциркуляция кожи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of interference of light and laser technologies on microcirculation in involutive changes of skin

D. V. Demidion¹, E. L. Baranova¹, Zh. Yu. Yusova¹, M. A. Avagumyan¹,
D. B. Kulchitskaya², I. A. Akhmedbaeva¹

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

SUMMARY

In a study of 115 patients, the effect of the interference of IPL exposure using filters of 640 nm and 560 nm and the use of an erbium fractional laser with a wavelength of 1565 nm on microcirculation in patients with involutive skin changes was studied. The basis of all reparative processes is the microcirculatory link, as a unit of the trophic system of the skin. Studying the effect of phototechnologies and laser fractional exposure on microcirculation, based on the results of these studies, it is possible to develop algorithms for patient management, including additional treatment methods, as well as an algorithm for standardizing procedures, including the multiplicity and number of procedures. These studies can be the starting point for the introduction of standards that will reduce the number of complications, as well as increase the clinical effectiveness of the treatment, which will make the method more widely available. The assessment of the state of microcirculation was carried out using the method of laser Doppler flowmetry (LDF), using the mathematical analysis of the wavelet transform. Under the influence of the interference of IPL exposure using filters of 640 nm and 560 nm and the use of an erbium fractional laser with a wavelength of 1565 nm, a positive dynamics of the parameters of all parts of the microcirculation was revealed according to the LDF data. In women with spastic type of MC, the initially increased neurogenic and myogenic tone of the arterioles decreased, and endothelial function improved. In women with hyperemic type of MC, there was an improvement in neurogenic tone, correction of endothelial dysfunction, and elimination of congestion in the venular link of MC. However, the above changes were more noticeable in patients with hyperemic type of MC.

KEY WORDS: involutive skin changes, laser fractional methods, light technologies, wide-field light, skin microcirculation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Проблема коррекции возрастных изменений в настоящее время является актуальной, поскольку связана с социальной активностью при увеличении общей продолжительности жизни [1, 2]. В последние десятилетия активно изучаются патоморфологические признаки тканей при инволютивных изменениях, в том числе кожи, предлагаются и изучаются различные методы коррекции, способные остановить возрастные изменения [3, 4]. Среди

предложенных аппаратных методов подавляющее большинство составляют световые и лазерные технологии, которые в последнее время в значительной степени усовершенствовались, что позволяет проводить процедуры с меньшим количеством побочных проявлений, усиливая селективность воздействия [5]. Так, лазерные технологии представлены в режиме фракционного фототермолиза [6, 7]. Основные принципы воздействия лазерного фракционного

фототермолиза на кожу определяются разрушением микроучастка старой кожи, а также стимулированием активности клеток эпидермиса и дермы в зоне, окружающей участок повреждения.

Среди существующих лазерных методик – неаблятивный эрбиевый фракционный фототермолиз с длиной волны 1550 нм имеет ряд преимуществ: достаточная глубина воздействия, относительно быстрая реабилитация, полный автоматизированный контроль за количеством разрушенной ткани и глубиной повреждения [8, 9]. Система автоматически подбирает толщину и размер микролучей. Данный аспект обеспечивает минимальный травматизм и минимальную площадь повреждения. Кроме того, в аппарате предусмотрена сканирующая система, которая равномерно распределяет микрозоны лазера. Длина волны 1550 нм работает на разогреве воды и вызывает коагуляцию определенных структур кожи на глубине от 350 до 1400 мкм. Важно, что роговой слой эпидермиса не повреждается, так как нагрев и коагуляция происходят в нижних слоях эпидермиса. В дерме зона коагуляционного некроза представлена в виде столбика и окружена зоной ожогового шока, в которой в течение 1–3 часов после воздействия лазера происходит выброс белков теплового шока (HSP47, HSP70, HSP90), интерлейкинов, факторов роста и многих других сигнальных молекул, запускающих каскад реакций для формирования пролиферации в эпидермисе и дерме, привлекая иммунные клетки в зону повреждения. Обломки некроза частично захватываются макрофагами, а часть попадает на поверхность эпидермиса с формированием микроэпидермального некротического обломка (MEND). В составе MEND обнаруживаются разрушенные структуры: коллаген, эластин, меланин. В зоне воздействия, за счет интенсивного размножения клеток эпидермиса, восстановление происходит через 24 часа. Микрораневая поверхность при этом остается под неповрежденным роговым слоем, что исключает инфицирование. Полное восстановление всех структур без признаков дискератоза и спонгиоза в тканях происходит через 7 дней [10, 11].

Среди световых технологий широко используется IPL-воздействие (интенсивный импульсный свет). Импульсный свет в широком диапазоне волн представляет генерирование вспышек света, управляемых врачом [12, 13, 14].

Для IPL-воздействия характерно полихроматическое излучение длиной волны от 515 до 1200 нм – это видимый свет и ближняя часть инфракрасного [15, 16]. Впрочем, можно встретить аппараты с нижней границей испускаемого излучения 390–400 нм [17]. Современные IPL-аппараты претерпели технические изменения: появились система охлаждения и технология дробления импульса, усовершенствовалась и одновременно упростилась настройка параметров. Все это сделало применение технологии более комфортным и безопасным, а также расширило перечень показаний для их использования (в 2000-х годах к ним добавились фотоомоложение и устранение пигментных пятен) [18, 19]. Основное отличие IPL-технологии – неколлимированность излучения, поэтому в IPL-аппаратах формируются расходящиеся пучки света в отличие от лазера, который характеризуется узкой направленностью [20, 21].

Когда мы воздействуем на кожу пациента некогерентным неколлимированным полихроматическим излучением, которое создает IPL-аппарат, реализуются эффекты того самого селективного фототермолиза, о котором говорили Ричард Рокс Андерсон и Джон Пэрриш [22]. На подобную стимуляцию реагирует не вся ткань, а в первую очередь находящиеся в ней светочувствительные вещества-мишени (хромофоры), которые начинают активно поглощать фотоны света. В результате реализуется следующая последовательность реакций [23, 24]:

- энергия фотонов накапливается в хромофоре, и он переходит в возбужденное состояние;
- из нестабильного высокоэнергетического (возбужденного) состояния хромофор переходит обратно в устойчивую форму, при этом данный процесс сопровождается выделением тепла;
- хромофор и его окружение нагреваются до необратимых уровней, что приводит к их разрушению (коагуляции).

Основными хромофорами при этом являются:

- меланин (при его разрушении бледнеют пигментные пятна);
- гемоглобин и его производные (при его разрушении «закрываются» патологически расширенные сосуды);
- порфирин, который вырабатывают бактерии *Propionibacterium acnes* (их активность возрастает при угревой болезни);
- пигменты татуировок и специальные препараты, повышающие фотосенсибилизацию;
- вода.

То есть, учитывая все параметры, можно решить многие эстетические проблемы, а при коррекции возрастных изменений подобрать индивидуально необходимые технические характеристики процедуры. Эффекты, которые в тканях проявляются при воздействии IPL-технологии, различны. Так, в основе омолаживающего действия IPL описано два типа эффектов [25, 26]:

- 1) разрушение избыточного количества пигмента и нежелательных сосудистых образований по принципу селективного фототермолиза. Поскольку старение кожи характеризуется не только изменением ее рельефа (морщинами) и истончением, но и неравномерностью пигментации и появлением телеангиэктазий, то выравнивание цвета дает заметный омолаживающий эффект;
- 2) воздействие на дерму и, в частности, на коллаген, что приводит к разглаживанию морщин, сужению расширенных пор, повышению тургора и эластичности кожи.

Исследователи до сих пор не пришли к единому мнению, каким именно образом это происходит. Предполагается, что данный эффект реализуется за счет прогревания глубоких слоев кожи длинноволновыми частями широкополосного IPL-спектра (ближе к 1200 нм), возбуждения молекул воды, результатом чего является разрушение старого и синтез нового коллагена и улучшению текстуры кожи [27]. Кроме того, было показано, что

тепловая стимуляция фибробластов кожи под действием длинноволнового излучения приводит к увеличению синтеза белков внеклеточного матрикса. Это обуславливает, по крайней мере, частичное восстановление толщины кожи и реализуется за счет стимулирующего влияния IPL на TGF- β и синтеза нового коллагена III типа [28].

Необходимо отметить, что дистрофические процессы в тканях напрямую связаны с трофическим компонентом, который представлен в коже микроциркуляторным руслом. Изменения в системе микроциркуляции и сосудистом эндотелии представляют первичное морфопатологическое звено всех инволютивных процессов. Так, описаны гистопатоморфологические изменения в дерме и эндотелии сосудов по содержанию TGF- β . В частности, указано, что существует обратная зависимость количества TGF- β : с проявлением инволютивных изменений кожи количество в дерме TGF- β возрастает, тогда как в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла содержание TGF- β падает [29]. Воздействие широкополосного света на кожу, таким образом, представляет собой определенный интерес в плане изучения как комплексное воздействие на компоненты дермы. Кроме того, тип микроциркуляторного звена кожи у пациентов разный и зависит от многих факторов, среди которых ведущим является генетический. Как широкополосный свет влияет на микроциркуляцию, и каково его применение при различных изменениях МЦ – задачи, при решении которых открываются перспективы коррекции первичного патоморфологического субстрата инволютивных изменений.

Цель исследования – изучить влияние световых и лазерных воздействий на микроциркуляторное русло при инволютивных изменениях кожи.

Объект и методы исследования

Исследование проводилось на 115 пациентах в возрасте 35–49 лет с признаками инволютивных изменений кожи. Все пациенты получили лечение в виде процедуры по следующему протоколу: интерференция IPL-воздействия с использованием фильтров 640 и 560 нм и эрбиевого фракционного лазера длиной волны 1565 нм. Оценку состояния микроциркуляции до и после процедуры осуществляли, применяя метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) при использовании математического анализа вейвлет-преобразования. Рассчитывались и анализировались амплитуда и частота таких ритмических составляющих, как: Э – ритмы, обусловленные секреторной активностью эндотелия; Н – нейрогенные колебания, возникающие в результате симпатических

адренергических влияний на гладкие мышцы в артериолах и метартериолах; М – миогенные ритмы обусловленные собственной внутренней активностью миоцитов по пейсмекерному механизму; Д – дыхательные ритмы; С – сердечные (кардиальные) ритмы. Анализ данных ЛДФ до получаемого лечения позволил разделить всех обследованных на группы: а) со спастическим типом нарушения микроциркуляции (МЦ) (53 %); б) с гиперемическим типом нарушения МЦ (47 %).

У женщин со спастическим типом до лечения установлено увеличение нейрогенного и миогенного тонуса артериол и наличие эндотелиальной дисфункции.

До лечения у обследованных с гиперемическим типом наблюдалось увеличение эндотелиальных осцилляций, снижение нейрогенного и миогенного тонуса артериол. Выявлено наличие застойных явлений в веноулярном звене МЦ.

Степень клинической эффективности проводимого лечения определялась также с использованием фотодокументирования на аппарате FotoFinder (Германия), шкалы-опросника для оценки эстетических результатов FACE-Q (шкале удовлетворенности видом лица) [10].

Результаты и обсуждение

Под действием интерференции IPL-воздействия с использованием фильтров 640 и 560 нм и эрбиевого фракционного лазера длиной волны 1565 нм выявлена положительная динамика показателей микроциркуляции, по данным ЛДФ.

Под действием курсового лечения выявлена положительная динамика показателей микроциркуляции, по данным ЛДФ.

У женщин со спастическим типом МЦ снизился изначально повышенный нейрогенный и миогенный тонус артериол, выявлено улучшение эндотелиальной функции (табл. 1).

У женщин с гиперемическим типом МЦ наблюдались улучшение нейрогенного тонуса, коррекция эндотелиальной дисфункции и устранение застойных явлений в веноулярном звене МЦ (табл. 2).

Таким образом, можно сказать, что используемый фактор оказывает выраженное действие на все звенья микроциркуляции у женщин со спастическим типом МЦ. У обследуемых с гиперемическим типом МЦ после лечения наблюдалось также положительное влияние на состояние микроциркуляции.

Степень клинических изменений подтверждена дополнительными методами оценки результатов и степенью удовлетворенности пациентов.

Таблица 1
Динамика показателей микроциркуляции под влиянием курса терапии женщин со спастическим типом МЦ

Amax/3 $\sigma \times 100$	Э	Н	М	Д	С
Норма	12,7 $\pm$ 0,9	16,3 $\pm$ 0,8	15,2 $\pm$ 0,9	9,51 $\pm$ 0,80	4,7 $\pm$ 0,7
До лечения	11,8 $\pm$ 0,3	10,9 $\pm$ 0,3	12,8 $\pm$ 0,5	8,40 $\pm$ 0,70	3,4 $\pm$ 0,4
После терапии	13,2 $\pm$ 0,4**	13,8 $\pm$ 0,5***	14,5 $\pm$ 0,6**	9,00 $\pm$ 0,80	3,9 $\pm$ 0,3

Примечание: р – достоверность различия показателей до и после лечения; р < 0,05*, р < 0,01**, р < 0,001***

Таблица 2
Динамика показателей микроциркуляции у женщин гиперемическим типом МЦ до и после терапии

Amax / $3 \sigma \times 100\%$	Э	Н	М	Д	С
Норма	$12,7 \pm 0,9$	$16,3 \pm 0,8$	$15,2 \pm 0,9$	$9,51 \pm 0,80$	$4,7 \pm 0,7$
До лечения	$15,1 \pm 0,4$	$18,9 \pm 0,8$	$19,6 \pm 0,5$	$10,70 \pm 0,90$	$5,3 \pm 0,5$
После терапии	$13,9 \pm 0,4^{**}$	$14,9 \pm 0,5^{***}$	$18,1 \pm 0,6$	$6,90 \pm 0,70^{**}$	$4,9 \pm 0,3$

Примечание: p – достоверность различия показателей до и после лечения; $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$

Таблица 3
Степень удовлетворенности пациентов результатом по шкале FACE-Q

Балл	Степень удовлетворенности	Количество пациентов, %
3	Полностью удовлетворен результатом	56,82
2	Удовлетворен результатом	37,12
1	Частично удовлетворен результатом	3,79
-1	Частично не удовлетворен результатом	0,96
-2	Не удовлетворен результатом	0
-3	Полностью не удовлетворен результатом	0

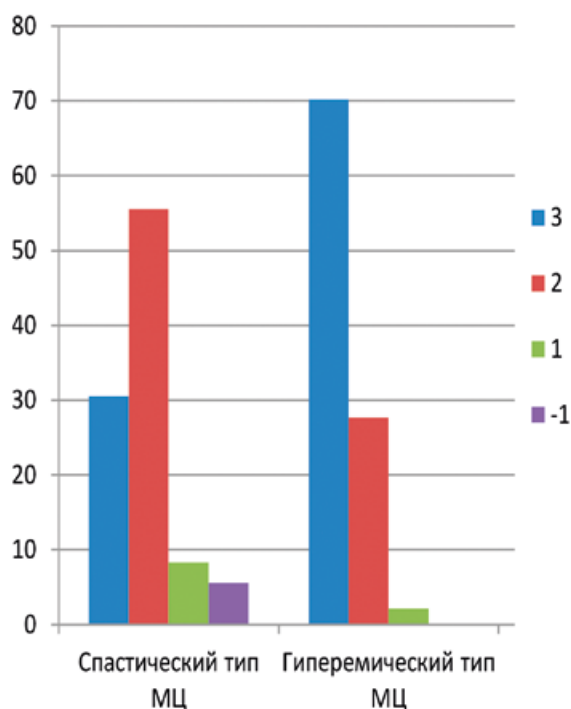


Рисунок 1. Распределение баллов шкалы FACE-Q.



Рисунок 2. Пациентка первой группы со спастическим типом нарушения МЦ.

Для оценки эстетических результатов использована шкала FACE-Q. Анкета включала оценку удовлетворенностью и качеством жизни, которая ставилась в баллах от 0 до 100, затем выделили заключением общего состояния, где выделено шесть степеней удовлетворенности результатом. Анализ ответов пациентов на вопросы по шкале FACE-Q показал, что 75 пациентов были полностью были удовлетворены результатом процедуры, 49 пациентов удовлетворены, частично удовлетворены 5 исследуемых, и 3 человека частично не удовлетворены процедурой. Результаты анкетирования представлены в таблице 3.

Распределение баллов в группах с различными нарушениями МЦ, по результатам анкетирования шкалы FACE-Q, представлено на рисунке 1.

Степень удовлетворенности процедурой во всех группах весьма высокая, однако в группе с гиперемическим типом МЦ отмечается наиболее высокий показатель высокой степени удовлетворенности, что коррелирует с данными ЛДФ.

На рисунках 2, 3 представлен фотоотчет пациентов с помощью аппарата FotoFinder.

Заключение

Таким образом, при изучении интерференции IPL-воздействия с использованием фильтров 640 и 560 нм и эрбиевого фракционного лазера длиной волны 1565 нм при инволютивных изменениях кожи выявили регулирующее влияние на микроциркуляторное русло как единицу трофической системы во всех группах, однако при гиперемическом типе регуляция МЦ более высокая, что отражается на клинической эффективности процедуры и значительно повышает удовлетворенность лечением самими пациентами.



Рисунок 3. Пациентка второй группы с гиперемическим типом нарушения МЦ.

Список литературы / References

1. Юсова Ж. Ю. Инволюционные изменения кожи по морфологическому типу. Кузнецова А. О., Соколова-Меркурьева А. В., Кливитская Н. А. Вестник последипломного медицинского образования. 2013. № 4. С. 31–34.
Yusova Zh. Yu. Involutional skin changes by morphological type. Kuznetsova A. O., Sokolova-Merkurieva A. V., Klivitskaya N. A. Bulletin of Postgraduate Medical Education. 2013. No. 4. С. 31–34.
2. Круглова Л. С., Котенко К. В., Корчажкина Н. Б., Турбовская С. Н. Физиотерапия в дерматологии. Москва, 2016.
Physiotherapy in Dermatology. Kruglova L. S., Kotenko K. V., Korchazhnikina N. B., Turbovskaia S. N. Moscow, 2016.
3. Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва, 2015. 2-е издание, переработанное и дополненное.
Potekaev N. N., Kruglova L. S. Laser in dermatology and cosmetology. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow, 2015.
4. Сервули Е. Аппаратная косметология для дома становится реальностью. Аппаратная косметология и физиотерапия 2012; 1: 26–33.
Servuli E. Hardware cosmetology for home becomes a reality. Hardware cosmetology and physiotherapy 2012; 1: 26–33.
5. Круглова Л. С., Тарасова О. В., Ржевская А. В. Применение лазеротерапии у пациентов с инволютивными изменениями кожи на фоне сахарного диабета 2 типа Физиотерапевт. 2019. № 4. С. 30–37.
Kruglova L. S., Tarasova O. V., Rzhetskaya A. V. Application of laser therapy in patients with involutive skin changes on the background of type 2 diabetes mellitus. Physiotherapist. 2019. No. 4. С. 30–37.
6. Asayama-Kosaka S., Akilov O. E., Kawana S. Photodynamic Therapy with 5% δ -Aminolevulinic Acid is Safe and Effective Treatment of Acne Vulgaris in Japanese Patients. Laser Ther 2014; 23 (2): 115–20.
7. Bitter P. Jr., Pozner J. Retrospective Evaluation of the Long-term Antiaging Effects of Broad Band Light Therapy. Cosmet Dermatol 2013; 34–40.
8. Goldberg D. J. Current Trends in Intense Pulsed Light. J Clin Aesthet Dermatol 2012; 5 (6): 45–53.
9. Novikov K. A., Tamrazova O. B., Kruglova L. S., Khussainova A. T. Treatment of papulopustular rosacea with a submillisecond neodymium 1064-nm laser Journal of Advanced Research in Dynamical and Control Systems. 2019. T. 11. No. 1 Special Issue. С. 519–528.
10. Юсова Ж. Ю., Круглова Л. С. Комбинированное применение лазерных и клеточных технологий в коррекции возрастных изменений кожи. Физиотерапевт. 2017. № 5. С. 18–22.
Yusova Zh. Yu., Kruglova L. S. Combined use of laser and cellular technologies in the correction of age-related skin changes. Physiotherapist. 2017. No. 5. С. 18–22.
11. Юсова Ж. Ю., Баранова Е. Л., Круглова Л. С. Клиническая эффективность селективных аблятивных лазерных методов в коррекции эстетических недостатков кожи. Физиотерапевт. 2019. № 5. С. 10–14.
Yusova Zh. Yu., Baranova E. L., Kruglova L. S. Clinical effectiveness of selective ablative laser methods in the correction of aesthetic skin imperfections. Physiotherapist. 2019. No. 5. С. 10–14.
12. Сербряков В. А. Опорный конспект лекций по курсу «Лазерные технологии в медицине». СПб: СПбГУ ИТМО, 2009.
Serebryakov V. A. Basic lecture notes for the course «Laser technologies in medicine». SPb: SPbGU ITMO, 2009.
13. Shirakawa M., Ozawa T., Tateishi C., Fujii N., Sakahara D., Ishii M. Intense pulsed light therapy for aberrant Mongolian spots. Osaka City Med J 2012; 58 (2): 59–65.
14. Goldman M. P., Weiss R. A., Weiss M. A. Intense pulsed light as a nonablative approach to photoaging. Dermatol Surg 2005; 31 (9 Pt 2): 1179–1187.
15. Raulin C., Hellwig S., Schönermark M. P. Treatment of a nonresponding port-wine stain with a new pulsed light source (Photo Derm VL). Lasers Surg Med 1997; 21 (2): 203–8.
16. Harris K., Ferguson J., Hills S. A comparative study of hair removal at an NHS hospital: Luminette intense pulsed light versus electrolysis. J Dermatol Treat 2014; 25 (2): 169–73.
17. Hession M. T., Markova A., Graber, E. M. A Review of Hand-Held, Home-Use Cosmetic Laser and Light Devices. Dermatologic Surgery 2015; 41 (3): 307–320.
18. Kassir R., Kolluru A., Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. J Cosmet Laser Ther 2011; 13 (5): 216–22.
19. Metelitsa A. I., Green J. B. Home-use laser and light devices for the skin: an update. Semin Cutan Med Surg 2011; 30 (3): 144–7.
20. Moreno Arias G. A., Ferrando J. Intense pulsed light for melanocytic lesions. J Dermatol Surg 2001; 27 (4): 397–400.
21. Omi T. Photopneumatic technology in acne treatment and skin rejuvenation: histological assessment. Laser Ther 2012; 21 (2): 113–23.
22. Anderson R. R., Parrish J. A. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science. 1983; 220 (4596): 524–7.
23. Radmanesh M., Azar-Beig M., et al. Burning, paradoxical hypertrichosis, leukotrichia and folliculitis are four major complications of intense pulsed light hair removal therapy. J Dermatol Treat 2008; 19 (6): 360–363.
24. Wong W. R., Shyu W. L., Tsai J. W., Hsu K. H., Pang J. H. Intense pulsed light effects on the expression of extracellular matrix proteins and transforming growth factor beta-1 in skin dermal fibroblasts cultured within contracted collagen lattices. Dermatol Surg 2009; 35 (5): 816–25.
25. Деев А. И., Шарова А. А., Брагина И. Ю. Новая косметология. Аппаратная косметология и физиотерапия. М.: ООО ИД «Косметика и медицина», 2014.
Deev A. I., Sharova A. A., Bragina I. Yu. New cosmetology. Hardware cosmetology and physiotherapy. Moscow: LLC Publishing House «Cosmetics and Medicine», 2014.
26. Ключарева С. В., Пономарев И. В. Лечение сосудистых новообразований кожи с помощью лазеров. Лечащий врач 2006; 3: 62–65.
Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V. Treatment of vascular skin neoplasms using lasers. Attending physician 2006; 3: 62–65.
27. Агафонова Е. В., Круглова Л. С., Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. Физиотерапевт № 5. 2017. 2017; 5.
Agafonova E. V., Kruglova L. S. Rosacea: topical issues of therapy using physical factors. Physiotherapist No. 5. 2017. 2017; 5.
28. Юсова Ж. Ю., Круглова Л. С. Влияние комбинированного применения лазерной терапии и аутологичной плазмы крови с клетками на процессы микроциркуляции при инволютивных изменениях кожи. Физиотерапевт. 2017. № 6. С. 58–64.
Yusova Zh. Yu., Kruglova L. S. Influence of the combined use of laser therapy and autologous blood plasma with cells on the processes of microcirculation in involutive skin changes. Physiotherapist. 2017. No. 6. С. 58–64.
29. Гунин А. Г., Голубцова Н. Н. Трансформирующий фактор роста В (TGF- β) в коже человека в процессе старения. Успехи геронтологии. 2019. № 1–2. Т. 32. С. 12–19.
Gunin A. G., Golubtsova N. N. Transforming growth factor- β (TGF- β) in human skin during aging. Advances in Gerontology. 2019. No. 1–2. T. 32. P. 12–19.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Демидион Диана Витальевна, врач-дерматолог, косметолог, физиотерапевт, соискатель ученой степени к. м. н. кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики¹.
E-mail: diana@premium-a.ru. ORCID: 0000-0002-5901-4250

Баранова Елена Леонтьевна, врач-дерматолог, косметолог, физиотерапевт, соискатель ученой степени к. м. н. кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики¹.
E-mail: baranova@premium-a.ru. ORCID: 0000-0002-6807-3850

Юсова Жанна Юрьевна, д. м. н., врач-дерматовенеролог, косметолог, физиотерапевт, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹.
E-mail: zyusova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6452-2914

Авагумян Мария Армаисовна, врач-дерматовенеролог, косметолог, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии¹.
ORCID: 0000-0003-1898-678X

Кульчицкая Детелина Борисовна, д. м. н., проф., г. н. с. отдела физиотерапии и рефлексологии². E-mail: deti_ku@mail.ru. SPIN: 2674-6371.
AuthorID: 360921. ORCID: 0000-0002-7785-9767

Ахмедбаева Инга Александровна, врач-дерматолог, косметолог, физиотерапевт, соискатель ученой степени к. м. н. кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики¹. E-mail: ingam@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0641-8232

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Юсова Жанна Юрьевна, E-mail: zyusova@mail.ru.

Для цитирования: Демидион Д. В., Баранова Е. Л., Юсова Ж. Ю., Авагумян М. А., Кульчицкая Д. Б., Ахмедбаева И. А. Влияние интерференции световых и лазерных технологий на микроциркуляцию при инволютивных изменениях кожи. Медицинский алфавит. 2021; (9): 89–93. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-89-93>

About authors

Demidion Diana V., dermatologist, cosmetologist, physiotherapist, candidate for PhD Med degree at Dept of Physical and Rehabilitation Medicine with a course of clinical psychology and pedagogy¹. E-mail: diana@premium-a.ru. ORCID: 0000-0002-5901-4250

Baranova Elena L., dermatologist, cosmetologist, physiotherapist, candidate for PhD Med degree at Dept of Physical and Rehabilitation Medicine with a course of clinical psychology and pedagogy¹. E-mail: baranova@premium-a.ru. ORCID: 0000-0002-6807-3850

Zhanna Yusova Yu., DM Sci, dermatovenerologist, cosmetologist, physiotherapist, prof. at Dept of Dermatovenerology and Cosmetology¹.
E-mail: zyusova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6452-2914

Avagumyan Maria A., dermatovenerologist, cosmetologist, candidate of Dept of Dermatovenerology and Cosmetology. ORCID: 0000-0003-1898-678X

Kulchitskaya Detelina B., DM Sci., prof., chief researcher at Dept of Physiotherapy and Reflexology². E-mail: deti_ku@mail.ru. SPIN: 2674-6371.
AuthorID: 360921. ORCID: 0000-0002-7785-9767

Akhmedbaeva Inga A., dermatologist, cosmetologist, physiotherapist, candidate for PhD Med degree at Dept of Physical and Rehabilitation Medicine with a course of clinical psychology and pedagogy¹. E-mail: ingam@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0641-8232

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

For correspondence: Yusova Zhanna Yu. E-mail: zyusova@mail.ru.

For citation: Demidion D. V., Baranova E. L., Yusova Zh. Yu., Avagumyan M. A., Kulchitskaya D. B., Akhmedbaeva I. A. Influence of interference of light and laser technologies on microcirculation in involutive changes of Skin. Medical alphabet. 2021; (9): 89–93. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-89-93>

Формирование гранул после введения дермального наполнителя на основе поликапролактона (клинический случай)

Е. В. Иконникова, А. С. Круглова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

РЕЗЮМЕ

Представлен случай клинического наблюдения пациента с гранулематозной реакцией, развившейся в области обеих носослезных борозд после введения филлера на основе поликапролактона (PCL). PCL применяется в косметологии в качестве наполнителя и стимулятора синтеза коллагена. Он является биосовместимым и биоразлагаемым полимером, имеет подтвержденный профиль безопасности. Однако, как и при введении других видов филлеров, в ряде случаев он способен вызвать гранулематозную реакцию разной степени выраженности. Клиническое наблюдение этого случая представляет интерес для практикующих дерматологов, косметологов и пластических хирургов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гранулема; филлеры; поликапролактон; осложнения; полуперманентные наполнители.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Granuloma formation after injection of polycaprolactone dermal filler (case report)

E. V. Ikonnikova, L. S. Kruglova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

A case of clinical observation of a patient with a granulomatous reaction developing in the region of both nasolacrimal grooves after the injection of a filler based on polycaprolactone (PCL) is presented. PCL is used in cosmetology as a filler and collagen synthesis stimulator. It is a biocompatible and biodegradable polymer with a proven safety profile. However, as with the introduction of other types of fillers, in some cases it can cause a granulomatous reaction of varying severity. The clinical observation of this case is of interest to practicing dermatologists, cosmetologists and plastic surgeons.

KEY WORDS: granuloma; fillers; polycaprolactone; complications; semi-permanent fillers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Наполнитель на основе поликапролактона (PCL) применяется в современной косметологии для коррекции объемов и морщин лица, а также как стимулятор синтеза коллагена. Он состоит из микросфер PCL, суспендированных в водном геле карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) [1], что позволяет обеспечить немедленный эффект коррекции объемов и морщин. Но поскольку гель КМЦ резорбируется макрофагами в первые 6–8 недель после введения препарата, он является временным. Отсроченный эффект коррекции создается постепенно, вследствие возникновения неоколлагенеза, стимулируемого микросферами PCL. Это процесс приводит к долгосрочной эстетической коррекции [2].

Микросферы PCL имеют размер 25–50 мкм, что предотвращает их фагоцитоз [3]. В процессе деградации PCL распадается на нетоксичные, биорезорбируемые производные, которые со временем полностью метаболизируются до CO_2 и H_2O и выводятся из организма. Общее время биорезорбции наполнителя зависит от длины цепи PCL-полимера, в связи с чем оно может составлять от года до 4 лет [4–6].

Формирование неоколлагенеза вокруг микросфер PCL было продемонстрировано с помощью гистологического и гистохимического анализа биоптатов кожи

животных [2]. Было показано, что не только размер [7], но и форма микросфер способны сильно влиять на реакцию тканей [8]. Микросферы PCL имеют сферическую форму с гладкой поверхностью, характеристики которых являются оптимальными для минимизации воспалительной реакции [9]. Эта особенность микросфер также способствует их равномерному распределению в ткани и оптимальному формированию коллагеновой сети и эффективному взаимодействию с клеточной средой [1].

Имплантат также создает длительное механическое воздействие, что приводит к растяжению ЭЦМ и фибробластов, которые в ответ вырабатывают коллаген. Взаимодействия «клетка – экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ)», «клетка – клетка» и «клетка – ЭЦМ-наполнитель» достаточно сложны и осуществляются через множество сенсоров и эффекторов с помощью различных сигнальных путей. [10, 11]. Данный клеточный процесс, известный как механотрансдукция, преобразует механические силы во внутриклеточные сигналы и биологические реакции. Внешнее воздействие передается через ЭЦМ (коллаген, ламинин, фибронектин), который связан с цитоскелетом клеток [12]. Данный процесс, по мнению ряда авторов, можно рассматривать как основной фактор, обуславливающий механизм действия PCL-наполнителя [1].

Препараты на основе PCL имеют высокий профиль безопасности и одобрены к применению Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) [4].

Среди побочных эффектов и осложнений применения PCL встречаются такие неспецифические реакции, как появление отеков и экхимозов [13, 14]. Редкими осложнениями считается появление узелков, формирование гранулем и возникновение ксантелазмоподобной реакции [1].

Клинический случай

Пациентка, 36 лет, обратилась в отделение дерматологии и косметологии АО «Институт пластической хирургии и косметологии» с жалобами на болезненность, уплотнение и изменение цвета кожи в проекции обеих носослезных борозд.

Анамнез: год назад с целью коррекции носослезных борозд было проведено введение наполнителя на основе PCL. Объем неизвестен. Через 6 месяцев пациентка стала отмечать возникновение симметричных стойких отеков в местах введения наполнителя, которые постепенно становились все более плотными. Также стали появляться болезненность очагов и изменение цвета кожи над ними в сторону потемнения. При обращении к врачу, проводившему процедуру, было проведено однократное введение гиалуронидазы в область локализации наполнителя без эффекта.

Объективно: в проекции обеих носослезных борозд визуализируются симметричные отеки и очаги пигментации коричневого цвета, соответствующие их границам (рис. 1, 2). При пальпации отмечаются участки выраженного уплотнения с четкими границами, умеренно болезненные, не спаянные с окружающими тканями. УЗИ данной области выявило наличие гипэхогенных симметричных неоднородных образований округлой формы размером 18×10 и 16×7 мм, также отмечалась умеренная отечность тканей без патологического усиления кровотока.

С учетом анамнеза, осмотра и данных УЗИ пациентке была рекомендована и проведена оперативная терапия (нижняя блефаропластика с резекцией очагов уплотнения и последующим гистологическим исследованием образцов ткани) (рис. 3).

На основании заключения гистологического исследования (гранулема рассасывания инородного тела) был выставлен итоговый диагноз «L92.3. Гранулема кожи и подкожной клетчатки, вызванная инородным телом; T81.8. Другие осложнения процедур, не классифицированные в других рубриках».

Обсуждение

Хотя наполнители PCL обладают высоким профилем безопасности, их применение может быть связано с риском возникновения осложнений, возникающих как в раннем, так и в отсроченном периоде. В связи с растущей популярностью применения полуперманентных



Рисунок 1. Пациентка на первичном приеме. Стрелками обозначены области отека и уплотнения в проекции обеих носослезных борозд.



Рисунок 2. Пациентка на первичном приеме. Гиперпигментация в проекции участков отека и уплотнения.

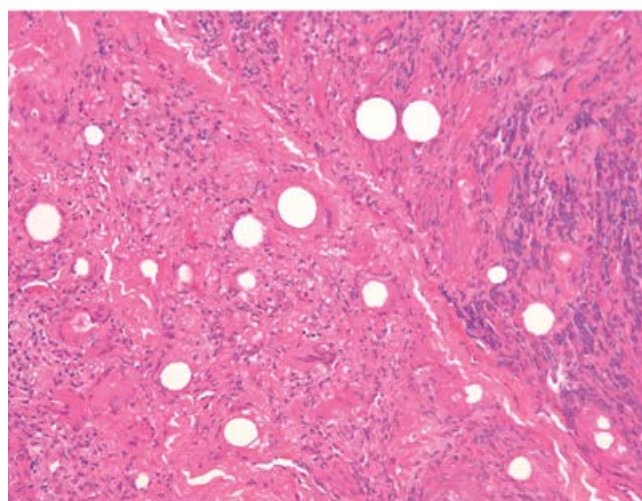


Рисунок 3. Гистология образца ткани (гематоксилин-эозин, ув. 200×): фрагменты фиброзно-жировой и грануляционной ткани с выраженной лимфомакрофагальной инфильтрацией и гигантскими многоядерными клетками инородных тел, с рассеянными, равномерно круглыми вакуолями.

наполнителей в косметологической практике (в том числе на основе PCL) врачи должны быть осведомлены о факторах риска, связанных с особенностью применения препарата для избежания побочных эффектов.

Использование стимулятора синтеза коллагена на основе PCL должно соответствовать строгим правилам и общим рекомендациям, охватывающим различные этапы процедуры.

Нельзя забывать, что, согласно экспертным рекомендациям и консенсусам [1, 4], следует избегать введения полуперманентных наполнителей в регион глабеллы, периорбитальной области и губ, а также избегать гиперкоррекции при применении в разрешенных областях в связи с высоким риском возникновения побочных эффектов, в частности формирования узелков и гранулем.

Узелки не следует путать с гранулемами. Узелки не имеют воспалительного характера, не увеличиваются в размерах и в большинстве случаев склонны к спонтанному рассасыванию. Чаще они имеют форму горошины, отличаются плотностью, локализируются в местах инъекций, преимущественно в областях с тонкой кожей или при поверхностном введении [15]. Терапевтический подход зависит от времени их возникновения. Рекомендуется выжидательная тактика, особенно если узелки не визуализируются, а обнаруживаются только при пальпации [16].

При необходимости коррекции узелков в раннем постпроцедурном периоде (4–5 недель) рекомендуется проведение их интенсивного массажа с предварительной инфильтрацией данной зоны физиологическим раствором или проводится их субцизия. При более позднем начале формирования узелков или в случае отсутствия реакции на массаж допускается внутриочаговое введение триамцинолона в концентрации 20 мг/мл с интервалом между инъекциями не менее 2 недель. Лечение следует проводить до полной редукции узелков [1].

Гранулемы являются следствием хронической воспалительной реакции в области введения наполнителя. Характеризуются поздним началом (в среднем возникают в сроки от 6 до 24 месяцев после инъекции), не склонны к самостоятельному рассасыванию и способны персистировать годами. Со временем они могут увеличиваться в размерах и часто сопровождаются изменением цвета кожи (от застойно-цианотичного до коричневого, в ряде случаев возникает депигментация). Гистологически гранулемы представляют собой реакцию на инородное тело [17].

Их лечение основано на внутриочаговом введении кортикостероидов как в моновиде, так и в комбинации с 5-фторурацилом. Также назначаются пероральные кортикостероиды, особенно при рецидивирующей гранулеме [15]. При устойчивости к терапевтическому лечению, а также в зависимости от зоны локализации гранулем и с учетом рисков их удаления (возникновение постоперационных рубцов и втяжений кожи), может применяться хирургическая тактика.

Заключение

В представленном клиническом случае обращает на себя внимание неверная техника введения наполнителя – в область носослезной борозды, что на фоне

изменения иммунореактивного статуса пациентки в конечном итоге привело к формированию гранулем.

Поэтому для получения максимального результата эстетической коррекции и одновременной профилактики возникновения подобных осложнений практикующим специалистам необходимо строго соблюдать рекомендуемые техники введения препаратов на основе PCL и тщательно оценивать риски при планировании коррекции.

Список литературы / References

1. Christen MO, Vercesi F. Polycaprolactone: or how a well-known and futuristic polymer has become an innovative collagen-stimulator in esthetics. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2020; 13: 31–48. DOI: 10.2147/CCID.S229054.
2. Kim JA, Van Abel D. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *Cosmet Laser Ther*. 2015; 17 (2): 99–101. DOI: 10.3109/14764172.2014.968586.
3. Morhenn VB, Lemperle G, Gallo RL. Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. *Dermatol Surg*. 2002; 28: 484–490. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2002.01273.x.
4. de Melo F, Nicolau P, Piovano L, et al. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone based collagen stimulator (Ellansé®). *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2017; 10: 431–440. DOI: 10.2147/CCID.S145195.
5. Carruthers J, Carruthers A, Humphrey S. Introduction to fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 136 (5): 120–131. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001770.
6. Grizalas K. Preliminary results in using a new dermal filler based on poly-caprolactone. *Eur J Aesthetic Med Dermatol*. 2011; 1 (1): 22–26.
7. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg*. 2020; 44 (4): 1348–1360. DOI: 10.1007/s00266-020-01827-7.
8. Laeschke K. Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. *Semin Cutan Med Surg*. 2004; 23 (4): 214–217. DOI: 10.1016/j.sder.2004.09.005.
9. Matlaga BF, Yasenchak LP, Salthouse TN. Tissue response to implanted polymers: the significance of sample shape. *J Biomed Mater Res*. 1976; 10 (3): 391–397. DOI: 10.1002/(ISSN)1097-4636.
10. Wang F, Garza LA, Kang S, et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photo-damaged human skin. *Arch Dermatol*. 2007; 143 (2): 155–163. DOI: 10.1001/archderm.143.2.155.
11. Bachir A, Horwitz AR, Nelson WJ, Bianchini JM. Actin-based adhesion modules mediate cell interactions with the extracellular matrix and neighboring cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017; 9 (7): a023234. DOI: 10.1101/cshperspect.a023234.
12. Ohashi K, Fujiwara S, Mizuno K. Roles of the cytoskeleton, cell adhesion and rho signalling in mechanosensing and mechanotransduction. *J Biochem*. 2017; 161 (3): 245–254. DOI: 10.1093/jb/mvw082.
13. Moers-Carpi MM, Sherwood S. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: a 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. *Dermatol Surg*. 2013; 39 (1): 457–463. DOI: 10.1111/dsu.12054.
14. Kim J. Changes in dermal thickness in biopsy study of histologic findings after a single injection of polycaprolactone-based filler into the dermis. *Aesthet Surg J*. 2019; 39 (12): 484–494. DOI: 10.1093/asj/sjz050.
15. Lemperle G, Duffy DM. Treatment options for dermal filler complications. *Aesthet Surg J*. 2006; 26 (3): 356–364. DOI: 10.1016/j.asj.2006.04.002.
16. Redaelli A, Rzyan B, Eve L, et al. European expert recommendations on the use of injectable poly-L-lactic acid for facial rejuvenation. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13 (9): 1057–1066.
17. Lee JM, Kim YJ. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Arch Plast Surg*. 2015; 42: 232–239. DOI: 10.5999/aps.2015.42.2.232.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Иконникова Евгения Владимировна, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: evikonnikova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8813-9132

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе¹. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, Москва

Автор для переписки: Иконникова Евгения Владимировна. E-mail: evikonnikova@bk.ru.

Для цитирования: Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Формирование гранулем после введения дермального наполнителя на основе поликапролактона (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2021; (9): 94–96. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-94-96>

About authors

Ikonnikova Evgeniya V., associate prof. at Dermatovenereology and Cosmetology Dept. E-mail: evikonnikova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8813-9132

Kruglova Larisa S., DM Sci, prof., head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology, vice-rector for Academic Affairs¹. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Ikonnikova Evgeniya V. E-mail: evikonnikova@bk.ru

For citation: Ikonnikova E.V., Kruglova L.S. Granuloma formation after injection of polycaprolactone dermal filler (case report). *Medical alphabet*. 2021; (9): 94–96. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-94-96>



Эффективность микронидлинга аутологичной плазмы с клетками у пациентов с атрофическими рубцами постакне

А. П. Талыбова¹, Н. В. Грязева²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность микронидлинга с аутологичной плазмой с клетками у пациентов с различными фенотипами атрофических рубцов постакне. В 1А группу (n = 32) вошли пациенты с атрофическими рубцами постакне: ice pick – 12 пациентов; boxcar – 11; rolling – 9 пациентов. Группу 1В составили 34 пациента с рубцами ice pick – 12; boxcar – 12; rolling – 10 пациентов. В группе 1А пациентам проводилась процедура микронидлинга. В группе 1В микронидлинг проводился с аутологичной плазмой с клетками. Для оценки эффективности методов терапии в работе использовалась модифицированная для рубцов постакне шкала IGA (Investigators Global Assessment), адаптированная для рубцов постакне, – Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA). Специальные методы включали ультразвуковое исследование с помощью ультразвукового сканера IU22. Конечный результат при различных фенотипах рубцов постакне показал преимущества разработанного комплекса при AP boxcar и rolling и несколько более низкую при ice pick. Рекомендуемый курс терапии составляет три процедуры, проводимые раз в 4 недели.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атрофические рубцы постакне, микронидлинг, аутологичная плазма с клетками.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of autologous plasma microneedling with cells in patients with post-acne atrophic scars

A. P. Talybova¹, N. V. Gryazeva²

¹Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective: to study the effectiveness of autologous plasma-cell microneedling in patients with different phenotypes of post-acne atrophic scars. Group 1A (n = 32) included patients with post-acne atrophic scars: ice pick – 12 patients; boxcar – 11; rolling – 9 patients. Group 1B consisted of 34 patients with scars ice pick – 12; boxcar – 12; rolling – 10 patients. In group 1A, patients underwent a microneedling procedure. In group 1B, microneedling was performed with autologous plasma with cells. To evaluate the effectiveness of the therapy methods, we used the IGA (Investigators Global Assessment) scale modified for post-acne scars, adapted for post-acne scars by the Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA). Special methods included ultrasound examination using an ultrasound scanner IU22. The end result for different post-acne scar phenotypes showed the advantages of the developed complex for boxcar and rolling AR and slightly lower for ice pick. The recommended course of therapy is three procedures performed once in 4 weeks.

KEY WORDS: post-acne atrophic scars, microneedling, autologous plasma with cells.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность исследования

Вульгарные угри – это распространенное заболевание кожи, которое поражает до 80% людей в возрасте от 11 до 30 лет. В большом проценте случаев заболевание разрешается с образованием рубцов, что обычно связано с тяжестью течения, стадией, характером лечения, в том числе характером проводимых процедур, а также индивидуальной предрасположенностью к образованию рубцов [1].

Предложено большое количество методов лечения рубцов постакне, эффективность которых варьируется в зависимости от типа и тяжести рубцов. К ним относятся хирургические методы, например дермабразия, микро-дермабразия, иссечение, а также нехирургические методы, такие как радиочастотное воздействие, пилинг, лазерные методики, PRP [2] и интенсивный импульсный свет [3].

С 1995 года для индукции коллагена с целью уменьшения несовершенств кожи в косметологии применяется микронидлинг [4]. Этот метод в основном был предло-

жен как эффективный метод лечения рубцов и морщин. Эффективность микронидлинга кожи зависит от ее способности индуцировать неоколлагеногенез [5]. Кроме того, микронидлинг способствует формированию канала для более эффективного транспорта веществ через верхний слой кожи, например таких, как PRP [6].

Богатая тромбоцитами плазма (PRP) – это сконцентрированные в небольшом объеме плазмы аутологичные тромбоциты. Методика была разработана в 1970 году [7]. Плазма, богатая тромбоцитами, факторами роста, стимулирует кожу к выработке коллагена. Раньше считалось, что тромбоциты действуют исключительно на свертывание крови, однако выяснилось, что тромбоциты также выделяют большое количество биологически активных белков, отвечающих за привлечение макрофагов, мезенхимальных, стволовых клеток, что не только способствует удалению некротических тканей, но и усиливает регенерацию и заживление тканей [8].

Цель исследования: изучить эффективность микронидлинга с аутологичной плазмой с клетками у пациентов с различными фенотипами атрофических рубцов постакне.

Материал и методы

В группу 1А ($n = 32$) вошли пациенты с атрофическими рубцами постакне: ice pick – 12 пациентов; boxcar – 11; rolling – 9 пациентов. Группу 1В составили 34 пациента с рубцами ice pick – 12; boxcar – 12; rolling – 10 пациентов.

В группе 1А пациентам проводилась процедура микронидлинга. Для проведения микронидлинга использовался специальный мезороллер с иглами длиной 2,0–2,5 мм (аппарат фракционной мезотерапии Derman Dr. Pen ULTIMA A-6; рег. № РЗН 2019/8989). Аппарат оснащен одноразовыми сменными картриджами с 12 иглами с защитными колпачками, скорость от 5300 до 8000 циклов в минуту. В группе 1В микронидлинг проводился с аутологичной плазмой с клетками. Суть процедуры подобна мезотерапии, однако главное отличие микронидлинга в том, что препарат не вводится в кожу, а наносится непосредственно на кожу после прохода мезороллером. Приготовление аутологичной PRP осуществлялось непосредственно перед нанесением. В работе для получения аутологичной плазмы с тромбоцитами применялось сертифицированное изделие медицинского назначения Regen ACR-C PLUS (Regen Lab, Швейцария).

Для оценки эффективности методов терапии в работе использовалась модифицированная для рубцов постакне шкала IGA (Investigators Global Assessment). Изучение влияния постакне на качество жизни пациентов проводилось с помощью опросника для пациентов с акне, адаптированного для рубцов постакне, – Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA). Опросник включает 15 разделов, из них шесть вопросов и восемь аналоговых шкал. В опроснике используется балльная система: 0, 3, 6, 9 баллов для вопросов и от 0 до 10 баллов – для аналоговой шкалы. Минимальное значение – 0 баллов,

максимальное – 144 балла; чем выше значение, тем более выраженное отрицательное влияние оказывает заболевание на КЖ пациента.

Специальные методы включали ультразвуковое исследование с помощью ультразвукового сканера IU 22 фирмы Philips (Германия), который позволяет в режиме реального времени оценивать показатели эпидермально-дермальной структуры (толщина, эхогенность) и проводить эластографию. Использовался мультимастотный линейный датчик с частотой 17 МГц, который позволяет визуализировать кожу на глубину 6–7 мм, что является достаточным при атрофических рубцах. Использовались два режима визуализации: режим А – для эпидермо-дермального слоя, режим В – для оценки гипо- и гиперэхогенных зон дермы.

Результаты исследования

После применения микронидлинга в группе 1А чистая и практически чистая кожа (0–1 балл по шкале Goodman) через 12 недель от начала терапии отмечалась у 33,3% (ice pick), 27,3% (boxcar) и 22,2% (rolling) пациентов. В группе 1В после комплексной терапии, включающей PRP, через 12 недель чистая и практически чистая кожа (0–1 балл по шкале Goodman) отмечалась у 58,3% (ice pick), 63,6% (boxcar) и 70,0% (rolling) пациентов. Следует отметить: конечный результат при различных фенотипах рубцов постакне показал преимущества разработанного комплекса при AP boxcar и rolling и несколько более низкую – при ice pick (табл. 1).

В группе 1А индекс IGA редуцировал на 49,2% с 3,68 [3,55; 3,83] до 1,87 [1,69; 2,01] балла ($p < 0,01$), в группе 1В – на 70,9% с 3,57 [3,47; 3,71] до 1,04 [0,88; 1,21] балла ($p < 0,01$). Таким образом, в группе комплексного лечения индекс IGA редуцировал в большей степени – на 70,9% по сравнению с применением микронидлинга 49,2%.

Сравнивая данные показателей между группами, более значимая динамика отмечалась после применения комплексной терапии в группе 1В – 80,1%, в группе сравнения снижение составило 69,1%.

Таблица 1
Анализ данных адаптированной шкалы IGA для AP постакне (Goodman, Baron, 2006) в группе 3: 0-я, 6-я, 12-я недели

Баллы	Недели	Ice pick, $n = 12$	Boxcar, $n = 11$	Rolling, $n = 9$	Ice pick, $n = 12$	Boxcar, $n = 11$	Rolling, $n = 10$
		Группа 1А			Группа 1В		
0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0
	12	1 (8,3%)	1 (9,1%)	0	3 (25,0%)	3 (27,3%)	2 (20,0%)
1	0	0	0	0	0	0	0
	6	2 (16,7%)	0	0	2 (16,7%)	3 (27,3%)	0
	12	3 (25,0%)	2 (18,2%)	2 (22,2%)	5 (41,7%)	4 (36,4%)	5 (50,0%)
2	0	0	0	0	0	0	0
	6	2 (16,7%)	4 (36,4%)	3 (33,3%)	4 (33,3%)	3 (27,3%)	5 (50,0%)
	12	7 (58,3%)	4 (36,4%)	5 (55,5%)	4 (33,3%)	4 (36,4%)	3 (30,0%)
3	0	5 (41,7%)	4 (36,4%)	3 (33,3%)	4 (33,3%)	4 (36,4%)	4 (40,0%)
	6	4 (33,3%)	3 (27,3%)	3 (33,3%)	5 (41,7%)	3 (27,3%)	3 (30,0%)
	12	1 (8,3%)	4 (36,4%)	2 (22,2%)	0	0	0
4	0	5 (41,7%)	7 (63,6%)	6 (66,7%)	7 (58,3%)	5 (45,5%)	6 (60,0%)
	6	4 (33,3%)	4 (36,4%)	3 (33,3%)	1 (8,3%)	2 (27,3%)	2 (20,0%)
	12	0	0	0	0	0	0
5	0	2 (16,7%)	0	0	1 (8,3%)	1 (9,1%)	0
	6	0	0	0	0	0	0
	12	0	0	0	0	0	0

Примечание: n – количество пациентов (%), достигших определенного результата.

Таблица 2
Динамика показателей индекса APSEA у пациентов с AP поставке

Параметр	Группа	До лечения, баллы	6 недель, баллы	12 недель, баллы	Динамика, %
Тревожность	1A	3,58 ± 0,04	1,69 ± 0,05**	1,12 ± 0,08*	68,7
	1B	3,67 ± 0,05	1,41 ± 0,06*	0,77 ± 0,05**	79,1
Беспокойство	1A	3,34 ± 0,06	1,57 ± 0,04**	1,04 ± 0,05**	68,9
	1B	3,41 ± 0,07	1,02 ± 0,05**	0,69 ± 0,04**	78,0
Невозможность успокоиться и расслабиться	1A	3,17 ± 0,11	1,84 ± 0,08**	0,72 ± 0,07*	77,3
	1B	3,24 ± 0,06	1,12 ± 0,06**	0,98 ± 0,04**	69,7
Влияние на самооценку	1A	5,19 ± 0,10	3,07 ± 0,05***	1,02 ± 0,05**	80,4
	1B	5,24 ± 0,07	2,85 ± 0,11*	0,85 ± 0,08*	83,8
Желание выглядеть лучше	1A	5,78 ± 0,11	3,84 ± 0,13**	1,14 ± 0,07**	80,3
	1B	5,85 ± 0,12	2,93 ± 0,08**	0,75 ± 0,06**	87,1
Неудовлетворенность собой	1A	5,13 ± 0,05	2,97 ± 0,12*	1,15 ± 0,08**	77,6
	1B	5,64 ± 0,16	1,85 ± 0,07*	0,67 ± 0,05**	88,1
Влияние на повседневный режим	1A	3,44 ± 0,11	1,52 ± 0,06**	0,95 ± 0,06**	72,4
	1B	3,53 ± 0,04	1,21 ± 0,05**	0,52 ± 0,05**	85,3
Раздражительность	1A	4,39 ± 0,06	3,07 ± 0,07*	1,97 ± 0,04**	55,1
	1B	4,53 ± 0,12	2,73 ± 0,08**	1,22 ± 0,05**	73,1
Ощущение беспомощности, ненужности	1A	2,17 ± 0,08	1,23 ± 0,05**	0,82 ± 0,07**	62,2
	1B	2,36 ± 0,11	0,98 ± 0,07**	0,42 ± 0,03**	82,2
Ограничение в походе за покупками	1A	3,85 ± 0,05	1,09 ± 0,05***	0,95 ± 0,05***	75,3
	1B	3,68 ± 0,13	0,81 ± 0,07**	0,67 ± 0,06***	81,8
Влияние на общение с друзьями	1A	4,15 ± 0,10	2,55 ± 0,08**	1,53 ± 0,04**	63,1
	1B	4,07 ± 0,08	1,98 ± 0,11*	0,87 ± 0,06**	78,6
Ограничение в прогулках, путешествиях	1A	3,27 ± 0,11	1,95 ± 0,05***	0,83 ± 0,08***	74,6
	1B	3,13 ± 0,07	1,58 ± 0,06***	0,77 ± 0,05**	75,4
Ограничение в посещении ресторанов, гостей	1A	3,81 ± 0,13	1,69 ± 0,07***	0,95 ± 0,04**	75,1
	1B	3,69 ± 0,08	1,48 ± 0,06***	0,73 ± 0,05***	80,2
Ограничение в посещении бассейна	1A	3,35 ± 0,06	1,88 ± 0,11*	1,11 ± 0,07**	66,8
	1B	3,47 ± 0,07	2,31 ± 0,05**	1,01 ± 0,05**	70,9
Влияние на работу/учебу	1A	5,13 ± 0,15	2,27 ± 0,08**	2,06 ± 0,07**	59,8
	1B	4,93 ± 0,11	2,03 ± 0,07**	0,87 ± 0,05**	82,1
Общее значение	1A	59,75 ± 1,33	32,23 ± 0,85*	17,86 ± 0,84*	69,1
	1B	60,44 ± 1,61	26,29 ± 0,74*	11,79 ± 0,91*	80,1

Примечание: p_1 – сравнение с показателями до лечения при: $p_1 < 0,010$; $p_2 < 0,050$; $p_3 < 0,001$.

Таблица 3
Данные УЗ-сканирования у пациентов с рубцами поставке до и через 12 месяцев терапии

Группа	Структура	Показатель	0 недель, p_1	12 недель, p_2	Динамика, %
3A	Эпидермис	Толщина (мкм)	74,67 ± 1,83**	82,06 ± 1,06**	9,9
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	156,18 ± 5,05***	141,24 ± 5,88***	-9,6
	Дерма	Толщина (мкм)	3059,52 ± 21,05*	3186,27 ± 19,11*	4,2
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	15,68 ± 0,53**	13,96 ± 0,42*	-10,9
3B	Эпидермис	Толщина (мкм)	76,14 ± 1,86**	91,48 ± 2,26**	20,1
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	153,06 ± 4,09**	99,37 ± 4,24**	-35,1
	Дерма	Толщина (мкм)	3064,52 ± 18,04*	3279,15 ± 16,23**	7,1
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	15,06 ± 0,58***	12,92 ± 0,61***	-14,2

Примечание: p_1 – сравнение с нормой, p_2 – сравнение с показателями до лечения; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При обследовании пациентов с АР постакне до начала лечения было выявлено уменьшение толщины эпидермиса и дермы. Эхогенность дермы была повышена, в глубоких слоях визуализировался гиперэхогенный тяж, дифференциация на слои отсутствовала. Отмечалась четкая граница эпидермиса и дермы. Эхогенность эпидермиса не изменена. Контур поверхности эпидермиса неровный, прерывистый.

В группе 1В толщина эпидермиса увеличилась на 20,1 % против 9,9 % в группе 3А, акустическая плотность снизилась на 35,1 и 9,6 % соответственно. Толщина дермы увеличилась на 7,1 и 4,2 %, а акустическая плотность снизилась на 14,2 и 10,9 % (табл. 3).

Выводы

Микронидлинг с аутологичной плазмой с клетками является эффективной методикой терапии атрофических рубцов постакне вне зависимости от фенотипа рубцов. Результаты исследования показали более высокую эффек-

тивность разработанного метода у пациентов с давностью рубцов до года. Рекомендуем курс терапии составляет три процедуры, проводимые раз в 4 недели.

Список литературы / References

1. Акне и розацеа. Под редакцией Кругловой Л. С. 2021. 207 с. Acne and rosacea. Edited by Kruglova L. S. 2021. 207 p.
2. Tremblay JF. Plasma skin regeneration (PSR) in the treatment of acne scars. J Am Acad Dermatol. 2007; 56 (Suppl 2): A7–A8.
3. Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва. МДВ. 2018. 280 с. Potekayev N. N., Kruglova L. S. Laser in dermatology and cosmetology. Moscow. MDV. 2018. 280 p.
4. Singh A, Yadav S. Microneedling: advances and widening horizons. Indian Dermatol Online J. 2016; 7: 244–254.
5. El-Domyati M, Barakat M, Awad S, et al. Microneedling therapy for atrophic acne scars: an objective evaluation. J Clin Aesthet Dermatol. 2015; 8: 36–42.
6. Fabbrocini G, De Vita V, Pastore F. The use of skin needling for eutectic mixture of local anesthetics delivery. Dermat Ther. 2011; 2: 188–192.
7. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg. 2004; 62: 489–496.
8. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. Am J Sports Med. 2006; 32: 289–299.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Талыбова Алия Пашаевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, врач-косметолог. ORCID: 0000-0003-0850-3238

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. SPIN-код: 1309-4668. ORCID: 0000-0003-3437-5233

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента России, Москва
²АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

Автор для переписки: Грязева Наталья Владимировна. E-mail: tynrik@yandex.ru

Для цитирования: Талыбова А. П., Грязева Н. В. Эффективность микронидлинга аутологичной плазмы с клетками у пациентов с атрофическими рубцами постакне. Медицинский алфавит. 2021; (9): 97–100. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-97-100>

About authors

Talybova Aliya P., PhD Med, dermatovenerologist, cosmetologist. ORCID: 0000-0003-0850-3238

Gryazeva Natalia V., PhD Med, associate prof. at Department of Dermatovenerology and Cosmetology. E-mail: tynrik@yandex.ru
SPIN code: 1309-4668. ORCID: 0000-0003-3437-5233

¹Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia
²Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

For correspondence: Gryazeva Natalia V. E-mail: tynrik@yandex.ru.

For citation: Talybova A. P., Gryazeva N. V. Efficacy of autologous plasma microneedling with cells in patients with post-acne atrophic scars. Medical alphabet. 2021; (9): 97–100. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-97-100>



Подписка на журнал 2021 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Дерматология»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Дерматология» (2 выпуска в год).

Цена: 1 000 руб. в год (печатная версия) или 700 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банк издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

МИНОЦИКЛИН Минолексин®

АНТИБИОТИК ИЗ ГРУППЫ ТЕТРАЦИКЛИНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ



- Широкий спектр антибактериального действия (включает *C. acnes*)¹
- Высокая тропность к дерме и липофильность¹⁻⁴
- Оказывает противовоспалительное действие⁵
- Низкий уровень резистентности⁶
- Минимальная фоточувствительность среди тетрациклинов⁷⁻⁸
- Разрешен к применению с 8 лет¹
- Одобрен FDA и включен в рекомендации⁹⁻¹⁰
- Удобный прием: по 1 капс. (50 мг) 1 раз в день при лечении акне¹



Рег. уд. № ЛП-001666

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Минолексин

2. Torok H.M. Extended-release formulation of minocycline in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in patients over the age of 12 years. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2013; 6(7): 19–22

3. Leyden J.J., Del Rosso J.Q. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2011; 4(2): 40–7

4. Jung G.W., Tse J.E., Gupta I., Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. J. Cutan. Med. Surg. 2013; 17(2): 114–22

5. N Garrido-Mesa, A Zarzuelo, and J G. Ivaiz. Minocycline: far beyond an antibiotic. Br J Pharmacol. 2013 May; 169(2): 337–352

6. A.D. Katsambas, T.M. Lotti (Eds.) European Handbook of Dermatological Treatments. Second Edition. Москва «МЕД пресс-информ», 2014

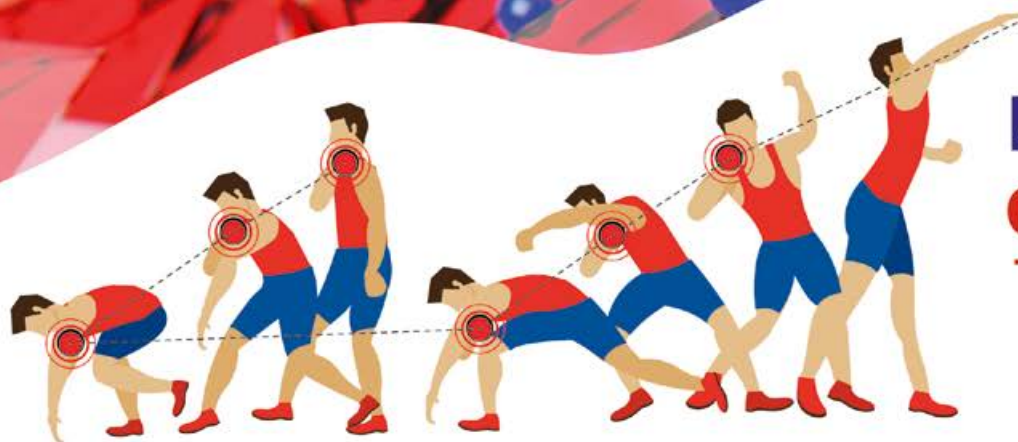
7. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2006; 4(10): 828–41

8. Leyden J.J., Del Rosso J.Q. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2011; 4(2): 40–7

9. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm/> Дата доступа 27.09.2016 <https://www.mdedge.com/dermatology/clinical-edge/summary/acne/aad-guidelines-systemic-antibiotics-acne>

10. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x>

Декскетопрофен-СЗ



**Избавься
ОТ БОЛИ!**



- Обезболивающее
- Противовоспалительное
- Жаропонижающее

● 25 мг №10

- Симптоматическое лечение, **уменьшение боли и воспаления на момент применения**
- Обезболивающий эффект наступает **через 30 минут**
- Продолжительность терапевтического действия **4 - 6 часов**

Реклама

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИ-
РУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ