

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 27 / 2021



DERMATOLOGY

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

ДЕРМАТОЛОГИЯ (2)



Ревматология

Кожные
и венерические
болезни

Косметология

ALERANA®

Интенсивное питание и оздоровление волос изнутри

ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ALERANA® обеспечивает волоса́ные фолликулы веществами, необходимыми для их роста и развития, уменьшает выпадение волос. Активные компоненты разделены на 2 формулы «День» и «Ночь» с учётом суточного ритма роста волос и совместимости компонентов для улучшения состояния волос и кожи головы.

Интенсивное стимулирование роста волос

ALERANA® СЫВОРОТКА БИО АКТИВНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ РОСТА ВОЛОС

Усиленная формула – предотвращает выпадение и активизирует рост волос. Тормозит активность фермента, отвечающего за выпадение волос, улучшает питание корней стимулируя рост волос.

Сыворотка ALERANA® применяется в составе комплексной терапии для поддержания роста волос после прохождения курса миноксидила.

Комплексный подход в терапии постковидного выпадения волос



ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ

WWW.ALERANA.RU

Витаминно-минеральный комплекс ALERANA® –

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфомед»
+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
принимаются статьи, подготовленные
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 15.10.2021.
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 8 Филаггрин: от истории открытия до применения модуляторов филаггрина в клинической практике (обзор литературы)
Л. С. Круглова, Н. О. Переверзина
- 13 Хромомикоз: обзор литературы и клинический случай
А. Б. Яковлев
- 20 Применение изотретиноина при среднетяжелых и тяжелых формах акне: актуальные рекомендации
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, Е. В. Сидоренко
- 26 Клинические фенотипы красного плоского лишая и трансозологические психосоматические коморбидные состояния
Е. С. Снарская, И. Ю. Дороженко, М. В. Михайлова
- 31 Эффективность терапии больных псориазом с избыточной массой тела и ожирением ингибитором интерлейкина-17 (предварительные данные)
И. С. Владимирова, И. О. Смирнова, А. Г. Обрезан, А. Р. Желонкин, Н. К. Янцевич
- 37 Вопросы противозудной терапии на фоне ксероза кожи
Л. С. Круглова, Е. В. Тупаева
- 42 Актуальные вопросы терапии пациентов с сочетанием подтипов розacea
Л. С. Круглова, Ю. И. Матушевская
- 48 Случай буллезного пемфигоида у пациентки с псориазом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19
Н. С. Руднева, Т. Г. Садунашвили, Я. Ю. Чумакова, Э. В. Натарева, А. В. Лосев
- 51 Опыт применения фотодинамической терапии для лечения мочевого пузыря синдрома менопаузы
С. И. Суркичин, М. Авин, Р. Ю. Майоров
- 56 Тактика ведения пациентов с себорейным дерматитом
Е. М. Маркелова
- 61 Потеря волос, ассоциированная с COVID-19: проблема и пути решения
Л. Р. Сакания, О. О. Мельниченко, А. Л. Пирузян, И. М. Корсунская
- 64 Клинический случай панникулита с летальным исходом, возникшим в результате введения липолитика
Н. В. Романова, Е. Ю. Соловьева, Ф. Э. Троицкий
- 70 Артифициальный дерматит и его осложнения: особенности диагностики и терапии
А. Б. Яковлев
- 78 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., Переверзина Н. О., Коваленко Ю. А. Противозудная 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: 15 October 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 8 Filaggrin: from history of discovery to clinical usage (literature review)**
L. S. Kruglova, N. O. Pereverzina
- 13 Chromomycosis: literature review and clinical case**
A. B. Yakovlev
- 20 Isotretinoin for moderate to severe acne: current recommendations**
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, E. V. Sidorenko
- 26 Clinical phenotypes of lichen planus and transnosological psychosomatic comorbid states**
E. S. Snarskaya, I. Yu. Dorozhenok, M. V. Mikhailova
- 31 Efficacy of interleukin 17 inhibitor therapy in overweight and obese psoriasis patients (preliminary data)**
I. S. Vladimirova, I. O. Smirnova, A. G. Obrezan, A. R. Zhelonkin
- 37 Antipruritic therapy issues on background of skin xerosis**
L. S. Kruglova, E. V. Tipaeva
- 42 Current issues in treatment of patients with combination of rosacea subtypes**
L. S. Kruglova, Yu. I. Matushevskaya
- 48 Case of bullous pemphigoid in patient with psoriasis, after new coronavirus infection COVID-19**
N. S. Rudneva, T. G. Sadunashvili, Ya. Yu. Chumakova, E. V. Natarova, A. V. Losev
- 51 Experience of using photodynamic therapy for treatment of genitourinary syndrome of menopause**
S. I. Surkichin, M. Avin, R. Yu. Mayorov
- 56 Management of patients with seborrheic dermatitis**
E. M. Markelova
- 61 Hair loss associated with COVID-19: problem and solutions**
L. R. Sakania, O. O. Melnichenko, A. L. Piruzyan, I. M. Korsunskaya
- 64 Clinical case of fatal panniculitis resulting from administration of lipolytic**
N. V. Romanova, E. Yu. Solovyova, F. E. Troitsky
- 70 Artificial dermatitis and its complications: features of diagnosis and therapy**
A. B. Yakovlev
- 78 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).

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., Pereverzina 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)

Бабеева 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. РАН, 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»!



Перед вами – очередной номер журнала «Медицинский Алфавит. Дерматология». Современный врач в какой-то мере сейчас пресыщен, с точки зрения получения профессионально значимой информации. Вместе с тем очевидно, что часть ее не находит должного освещения либо попросту лишь «обозначена». Это обстоятельство ко многому обязывает редакционную коллегию. С одной стороны, надо восполнить образовавшиеся пробелы, с другой – найти своего читателя, целевую аудиторию, создать вокруг журнала профессиональное сообщество.

Мы исходим из того, что главное действующее лицо в любом журнале – читатель. Наши читатели – это в первую очередь врачи дерматовенерологи и косметологи, профессионально занимающиеся проблемами здоровья кожи. Литературные обзоры, результаты научных исследований, клинические случаи, которые вошли в данный номер, – это прежде всего источник полезной информации для практикующих врачей. Ряд статей посвящены проблематике смежных дисциплин (косметологии, онкологии, ревматологии и т.д.). Обращение к ним открывает значение междисциплинарных связей и наводит на продуктивные аналогии, крайне полезные при поисках новых путей и решений. Это позволяет надеяться, что данный номер послужит для читателей еще и источником новых знаний в самых разных областях практической работы.

Наш журнал развивается: в последний год расширился состав редакционной коллегии, а также круг затрагиваемых проблем. Мы видим цель своей работы прежде всего в том, чтобы обеспечить читателей своевременной, полной и достоверной информацией, касающейся дерматовенерологии, косметологии и ассоциированных специальностей. Сделать это по силам только высококвалифицированным специалистам. Именно они и выступают в качестве авторов издания.

Итак, журнал развивается как профессиональный и научно-практический. Современное состояние медицинской науки невозможно представить лишь в узких рамках одной специальности, поэтому очень хотелось бы, чтобы журнал стал интегративным по кругу обсуждаемых вопросов.

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 (habil.), professor, RAS academician, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

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

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

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), 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 (habil.), professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

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

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

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

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

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

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), 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 (habil.), professor, RAS acad., National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Editorial Board of 'Dermatology' series

Editor-in-Chief of 'Dermatology' series

Kruglova L.S., DM Sci (habil.), 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 (habil.), professor, 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 (habil.), 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 physician of Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, chief freelance dermatovenerologist, cosmetologist of the Ministry of Health of the Tula Region, associate professor at Dept of Propeudeutics of Internal Diseases with Dermatovenereology Course of Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

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

Stenko A.G., DM Sci (habil.), RAS corresponding member, professor 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 (habil.), professor at Dermatovenereology Dept of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

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

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

А Д М Е Р А

ИННОВАЦИОННЫЙ ЭМОЛЕНТ С ФИЛАГРИНОЛОМ

для сухой, чувствительной и склонной
к атопии кожи¹

МОДУЛЯТОР
СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА¹⁻³



УВЛАЖНЕНИЕ
И ЗАЩИТА
ДО 24 ЧАСОВ¹



ДАЖЕ ПРИ
НАСЛЕДСТВЕННЫХ
ИЗМЕНЕНИЯХ КОЖИ^{2,3}



НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ¹

Dr.Reddy's

1. Лист вкладыш Адмера СГР N RU 77.01.34.001.R 003080.11.19² 2. Paolo U. Giacomoni. Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production. Relata Technica, issues, 2016:1-4 3. Brown S.J. et al. One remarkable molecule: Filaggrin. J Invest Dermatol, 2012 March ; 132(3 Pt 2): 751-762

Филаггрин: от истории открытия до применения модуляторов филаггрина в клинической практике (обзор литературы)

А. С. Круглова, Н. О. Переверзина

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

РЕЗЮМЕ

Статья носит обзорный характер и содержит актуальную информацию об одном из основных факторов нарушения кожного барьера – дисфункции филаггрина – важнейшего структурного белка эпидермиса, влияющего на финальный этап дифференцировки кератиноцитов и являющегося основой натурального увлажняющего фактора. Данные о ведущей роли дефекта филаггрина в патогенезе ряда дерматозов делают его привлекательной мишенью для создания топических дерматокосметических средств с целью восполнения его дефицита. Филагринол – модулятор синтеза белка филаггрина, запатентованный комплекс из неомыляемых фракций растительных масел, который стимулирует созревание профилаггрина, активируя АТФазы, участвующие в дефосфорилировании профилаггрина, и индуцируя включение гистидина в зернистый слой. Ожидается, что благодаря растительным липидам формула усиливает способность кожи к обновлению, значительно замедляя процесс ее старения, и восстанавливает влагоудерживающую способность кожи, нормализуя тем самым степень гидратации. Первым зарегистрированным на сегодняшний день в РФ эмоментом с филагринолом 5% является Адмера®.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кожный барьер, филаггрин, функции филаггрина, филагринол, Адмера®.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Filaggrin: from history of discovery to clinical usage (literature review)

L. S. Kruglova, N. O. Pereverzina

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

SUMMARY

The article is of an overview nature and contains up-to-date information about one of the main factors in the violation of the skin barrier, filaggrin dysfunction, which is a component of the natural moisturizing factor. The data on the leading role of the filaggrin defect in the pathogenesis of a number of dermatoses make it an attractive target for the creation of topical dermatocosmetics in order to compensate for its deficiency. The first and only registered emollient with a modulator of filaggrin activity from unsaponifiable fractions of vegetable oils is filagrinol, which stimulates the maturation of proflilaggrin by activating ATPases involved in dephosphorylation of proflilaggrin and inducing the incorporation of histidine into the granular layer [30]. It is expected that thanks to plant lipids this formula enhances the skin's ability to renew, significantly slowing down the aging process and restores the skin's water-holding capacity, thereby normalizing the degree of hydration.

KEY WORDS: skin barrier, filaggrin, filaggrin functions, filagrinol, Admera®.

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

Введение

Исследования последних десятилетий, посвященные изучению патогенеза хронических дерматозов, показали важную роль нарушений кожного барьера. Барьерные свойства кожи обеспечиваются физико-химическими свойствами водно-липидной мантии, роговым слоем, высокоспециализированными липидами, плотными контактами (ТЖ) и сетью клеток Лангерганса (иммунологический барьер). Дисфункция кожного барьера может быть связана с различными причинами, в частности при ряде патологий напрямую коррелирует с дефицитом филаггрина.

Филаггрин (англ. FILament AGGRegating proteIN) – структурный белок кожи и важнейший компонент эпидермиса, который обеспечивает барьерную функцию. Первоначально данный белок синтезируется в виде профилаггрина, высокофосфорилированного, богатого гистидином полипептида массой примерно 400–500 кДа. Профилаггрин представляет собой основной компонент кератогиалиновых гранул, которые видны в световой микроскоп в зернистом слое эпидермиса (рис. 1).

Во время посттрансляционного процессинга профилаггрин в результате протеолиза и дефосфорилирования расщепляется



Рисунок 1. Процесс кератинизации.

на отдельные полипептиды филаггрина, размер каждого из которых составляет приблизительно 35 кДа. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом – кератиновыми филаментами (отсюда и название «белок, агрегирующий филаменты»). Мономерный филаггрин также связывается с кератином 1-го и 10-го типов, образуя тесные связи. Таким образом, происходит «сжатие» клеток зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки рогового слоя, который предотвращает не только потерю воды, но и проникновение

в кожу аллергенов и инфекционных агентов [1]. Интересно, что у млекопитающих на кератиновые волокна и связывающий их филаггрин приходится 80–90% общей массы белка эпидермиса [2]. В последующем филаггрин протеолизируется с образованием метаболитов, располагающихся в роговом слое (гистидин, глютамин, аргинин) и аминокислот (пирролидон-5-карбоновая кислота, транс-урокаиновая кислота), которые являются компонентами натурального увлажняющего фактора (НУФ), а также обеспечивают поддержание требуемого значения градиента pH [3]. Ген, кодирующий филаггрин (*англ.* filaggrin gene, *FLG*), находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), состоит из трех экзонов, двух интронов и входит в состав эпидермального дифференцировочного комплекса, который обеспечивает сложный механизм дифференцировки эпидермиса [4]. Первый экзон – некодирующий. Во втором экзоне начинается генетическая программа для синтеза белка. Третий экзон, самый большой, кодирует полипептид профилаггрин и содержит от 10 до 12 tandemных повторов [5] (рис. 2). Вследствие нарушения синтеза филаггрина, его недостаточности, генетических мутаций возникает несостоятельность кожного барьера, что может приводить к развитию сухости кожи, а также отсутствию натуральной защитной гидролипидной пленки, которая препятствует прямому контакту антигенов окружающей среды с роговым слоем и, соответственно, проникновению аллергенов в кожу. Таким образом, данные факторы играют важную роль в возникновении ксероза кожи, атопического дерматита (АтД), ихтиоза и других патологий [6].

История открытия филаггрина

Физиологическая значимость компонентов зернистого слоя была впервые описана за несколько лет до фактической идентификации самого филаггрина: в 1968 году Vorhees и соавт. сообщили, что эпидермис больных псориазом морфологически отличается от нормальной кожи, поскольку в зернистом слое отсутствуют гранулы кератогиалина [7]. В 1977 году Beverly Dale идентифицировал практически нерастворимый, богатый гистидином белок, который впоследствии был назван филаггрином [8]. Впоследствии, в 1985 году, биопсия кожи пациентов с вульгарным ихтиозом показала уменьшение или отсутствие гранул кератогиалина (основным компонентом которых является профилаггрин) при световой микроскопии [9, 10]. Было отмечено, что гранулы имеют неправильную форму или полностью отсутствуют. Иммуноокрашивание биоптатов кожи показало снижение экспрессии белка филаггрина, а также сообщалось о снижении мРНК профилаггрина в кератиноцитах [11, 12]. Ген профилаггрина был частично секвенирован в 1992 году [13]. Однако определить мутации в данном гене было невозможно до 2006 года, поскольку ген профилаггрина является очень большим, с рядом повторов, что технически затрудняет секвенирование с использованием стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР). В 2006 году были идентифицированы первые две нулевые мутации *FLG* (R 501X и 2282del4) в первом повторе 3-го экзона *FLG*, что приводило к развитию вульгарного ихтиоза и атопической экземы [14]. В 2009 году впервые в доклинических исследованиях было выявлено, что у мышей с дефицитом филаггрина происходит повы-

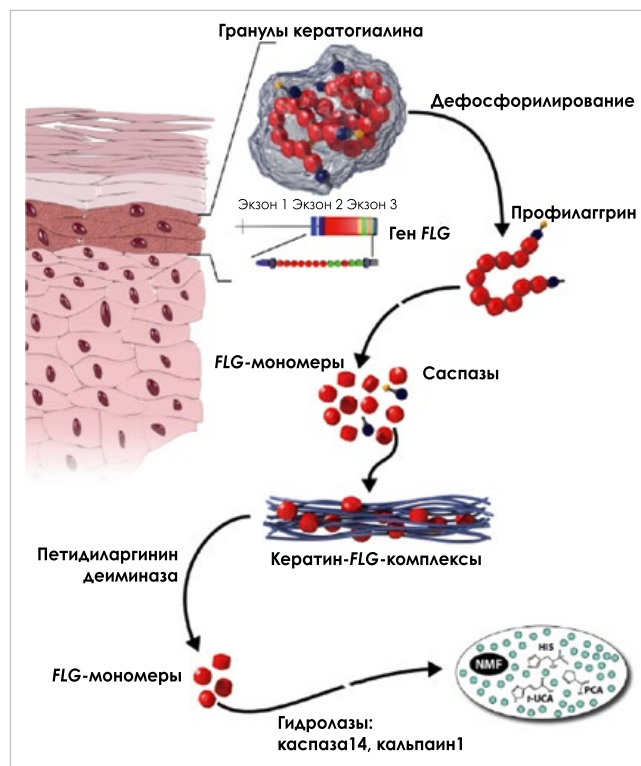


Рисунок 2. Синтез и метаболизм филаггрина.

шенное проникновение аллергенов в кожу. А в 2011 году впервые стали связывать изменения *FLG* с риском развития атопического дерматита (экземы), (рис. 3).

Перспективным направлением на сегодняшний день считается разработка средств, стимулирующих выработку филаггрина.

Функции филаггрина и его роль в развитии патологических состояний

Как описано выше, филаггрин участвует в формировании полноценного рогового слоя, обеспечивает формирование связей между роговыми клетками. Кроме того, он вносит основной вклад (50%) в образование натурального увлажняющего фактора, стабилизируя водный баланс рогового слоя. Система натурального увлажняющего фактора (Natural Moisturizing Factor, NMF; НУФ) состоит из различных гидрофильных субстанций, которые вырабатываются в роговом слое из липидов клеточных мембран. Основные составляющие НУФ: аминокислоты, в частности пирролидонкарбоновая кислота (PCA); мочевины; молочная кислота; пироглутаминовая кис-

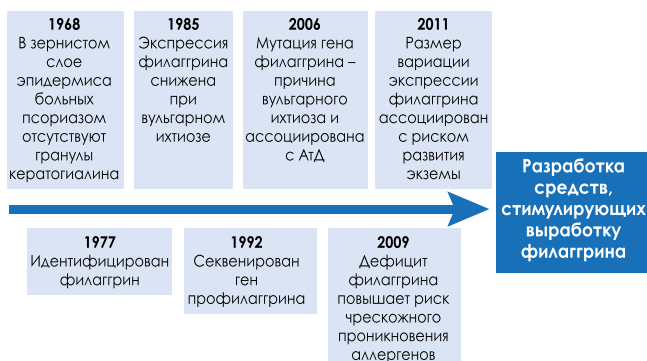


Рисунок 3. История открытия филаггрина.

лота; сахара; органические кислоты; пептиды; ионы (натрий, калий, хлориды, кальций, магний, фосфаты и др.); лимонная кислота и ее производные [15]. НУФ формирует защитный барьер кожи, препятствует избыточной трансэпидермальной потере воды, колонизации патогенами, проникновению токсических веществ и аллергенов [16]. Трансуроканиновая кислота под действием ультрафиолета трансформируется в цис-урокиановую кислоту, тем самым снижая чувствительность кожи к воздействиям ультрафиолетовых лучей, оказывает иммуномодулирующее свойство, играет важную роль в поддержании оптимального кислого pH в роговом слое. Филаггрин влияет на синтез церамидов, поддерживая правильное соотношение липидов (церамиды / холестерин / жирные кислоты) и отвечает за своевременную сборку липидных пластов. Кроме того, филаггрин регулирует активность некоторых генов, участвуя в обмене кальция, формируя собственную внутриклеточную защиту от УФО. Таким образом филаггрин – незаменимый участник каждого из элементов эпидермального барьера (рис. 4).

В настоящее время известно, что одной из вероятных причин низкой концентрации профилаггрина в зернистом слое эпидермиса являются нулевые мутации филаггрина, которые производят преждевременные стоп-кодоны и приводят к образованию неактивной формы белка [17]. По данным Smith и соавт., это приводит к образованию аномально тонкого слоя кератиноцитов, понижению содержания гигроскопических аминокислот НУФ, трансэпидермальной потере воды и чрезмерной десквамации [18]. В зависимости от генотипа, а именно от типа и количества мутантных аллелей, есть различия клинических проявлений и степени нарушения защитного слоя кожи [17].

У пациентов с мутациями в гене филаггрина отмечается повышенный риск развития атопического дерматита, ихтиоза, аллергического ринита, бронхиальной астмы, экземы, аллергического контактного дерматита и аллергии на арахис [17]. В коже пациентов с атопическим дерматитом происходит нарушение образования и транспортировки пластинчатых гранул, что приводит к значительному дефициту кислот, ферментов и липидов в составе рогового слоя эпидермиса и в результате – к нарушению барьерной функции кожи [19]. По мнению Gruber и соавт., такой фенотип наиболее тесно связан с нулевыми мутациями гена филаггрина и характеризуется тяжелым течением заболевания, торпидностью к терапии и стойкими клиническими проявлениями с соответствующими высокими показателями IgE и аллергической сенсibilизацией. Кроме того, у таких пациентов с атопией

и мутациями в гене филаггрина индекс тяжести заболевания SCORAD сильно коррелирует с трансэпидермальной потерей воды, гидратацией и толщиной рогового слоя. При отсутствии мутаций такая корреляция не отмечается [20]. Также при наличии нулевых мутаций *FLG* у пациентов с атопическим дерматитом чаще отмечается тяжелая степень тяжести, также они имеют большую частоту рецидивов и госпитализаций [21]. При этом ксероз и воспаление кожи при АД, приводящие к усугублению нарушений барьерной функции, способствуют проникновению аллергенов, ксенобиотиков и патогенов. К еще большему снижению экспрессии филаггрина могут привести цитокины, которые синтезируются в ответ на возникающее воспаление [22]. В других исследованиях было показано, что у больных атопическим дерматитом и экземой, являющихся носителями мутаций 2282del4 и R 501X, значительно чаще выявляются антитела к антигенам грибов *Candida* и *Malassezia*. Это может свидетельствовать о том, что нарушение синтеза филаггрина предрасполагает к эпикутанной сенсibilизации по IgE-типу [23]. При анализе образцов кожи пациентов с атопическим дерматитом отмечается также пониженное количество не только филаггрина, но и инволюкрина [24].

При использовании гистологических и молекулярно-биологических методов исследования была выявлена корреляция между отсутствием или пониженным содержанием филаггрина и нарушением эпидермального гомеостаза у пациентов с ихтиозом. Ихтиоз – это наследственное заболевание кожи, при котором нарушается процесс ороговения. В результате мутации, приводящей к потере функционального состояния в гене филаггрина, нарушается дифференцировка клеток эпидермиса, что проявляется ксерозом, утолщением кожи и ее обильным шелушением. Исследования биоптатов кожи пациентов с вульгарным ихтиозом с помощью световой и электронной микроскопии выявили отсутствие или аномальную форму гранул кератогиалина, а иммуноокрашивание аналогичных биоптатов указывало на отсутствие филаггрина [25, 26].

Инволютивные изменения не являются сами по себе патологией, но они могут сопровождаться такими состояниями, как ксероз кожи и зуд. Иммуногистохимическое исследование эпидермиса на коже голени у молодых и пожилых добровольцев показало заметное уменьшение филаггрина и инволюкрина в эпидермисе на коже голени у пожилых людей [27]. Вопрос о механизмах, приводящих к снижению количества филаггрина в коже пожилых людей, был рассмотрен Rinnerthaler и соавт., которые проанализировали экспрессию гена филаггрина, лорикрина и малого белка, богатого пролином (small proline-rich protein, SPRR), в гистологических образцах кожи добровольцев молодого, среднего и пожилого возраста из регионов, не подверженных избыточному солнечному облучению [28]. Было отмечено заметное увеличение мРНК SPRR (от 10 до 100 раз у людей среднего возраста, по сравнению с молодыми, и у пожилых, по сравнению с молодыми, соответственно), а также трехкратное снижение уровня мРНК филаггрина и лорикрина. Повышение SPRR и снижение лорикрина может влиять на механические свойства рогового слоя. С возрастом содержание филаггрина резко снижается, и это может быть причиной того, что роговой слой у пожилых людей характеризуется сниженной гидратацией и способностью связывать воду.



Рисунок 4. Роль филаггрина.

Эмоленты

Одним из индукторов активности филагтрина является филагринол, который содержит липидные компоненты — неомыляемые фракции липидов [29]. Вещества липидной природы, входящие в состав филагринола, действуют как первичные сигнальные молекулы; для своей функциональной активности они должны взаимодействовать со специфическими рецепторами, которые затем действуют в ядре эпителиальной клетки и стимулируют синтез белка профилагтрина. Среди них PPAR, «рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором», который стимулирует дифференцировку кератиноцитов, снижает их пролиферацию, уменьшает проницаемость кожного барьера, увеличивает синтез липидов в эпидермисе. Этот рецептор активируется жирными кислотами, простагландинами, эйкозаноидами и другими липидными метаболитами. Эксперименты с кератиноцитами в культуре показали, что стимуляция рецептора PPAR вызывает увеличение уровня белков, связанных с дифференцировкой, включая профилагтрин. Поэтому сегодня можно с уверенностью выдвинуть гипотезу о том, что филагринол с его пулом липидных веществ непосредственно связывается с ядерным рецептором PPAR, активируя синтез филагтрина.

Первым эмолентом на российском рынке дерматокосметики, который содержит модулятор синтеза белка филагтрина — филагринол 5 %, является Адмера. При местном применении филагринол стимулирует созревание профилагтрина, активируя АТФазы, участвующие в дефосфорилировании профилагтрина, и индуцируя включение гистидина в зернистый слой [30]. Ожидается, что благодаря растительным липидам формула усиливает способность кожи к обновлению, значительно замедляя процесс ее старения, и восстанавливает влагоудерживающую способность кожи, нормализуя тем самым степень гидратации. Филагринол, стимулируя синтез филагтрина, способствует также пополнению запасов НУФ. Кроме филагринола, в состав крема Адмера входят такие активные компоненты, как церамид РС 104, натуральные липиды (масло ши, манго, алоэ, какао), ниацинамид, глицерол, 18-бета-глицирретиновая кислота. Адмера не только восполняет дефицит отдельных веществ, которых не хватает при АтД или при ксерозе, но и активирует синтез филагтрина, тем самым помогает восстанавливать структуру кожи.

Было проведено исследование, в котором изучили уровень гидратации кожи, а также субъективные ощущения при использовании 8 %-ного филагринола в эмульсии (экспериментальная группа) в сравнении с эмульсией без филагринола (контрольная группа) два раза в день в течение 60 дней. Гидратация измерялась с помощью корнеометра. Было выявлено, что гидратация увеличивалась на 13, 19, 26, 33, 39 и 44 % к 10-му, 20-му, 30-му, 40-му, 50-му и 60-му дням соответственно в группе, использующей филагринол (рис. 5).

Тогда как уровень гидратации оставался практически без изменения в контрольной группе. С помощью сенсорных тестов оценивались субъективные ощущения по шкале от 1 до 3 по показателям: общее состояние, гидратация, эластичность и шероховатость. Показатели гидратации после использования филагринола со временем увеличивались и составляли 6,83, 7,63, 8,18, 8,63, 8,98, 9,50 и 9,73 в дни 0-й, 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й и 60-й соответственно, тогда как показатели в контрольной группе составляли лишь 7,23

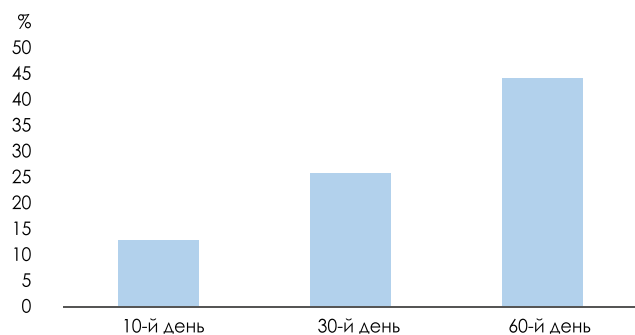


Рисунок 5. Увеличение содержания воды в эпидермисе (по данным корнеометрии).

на 60-й день [31]. Кроме того, при наружном применении филагринол предотвращает процессы перекисного окисления после воздействия солнечного излучения [32]. После обработки 8 %-ной эмульсией модулятора филагтрина было показано снижение продукции малондиальдегида на 35,4 % после однократного применения и на 49,8 % — после 10 дней повторного местного применения (табл. 1) [32].

Крем Адмера может быть рекомендован к использованию пациентам с атопическим дерматитом, а также при ксерозе различного генеза (пожилой возраст, ихтиоз и т. п.).

Заключение

Классическим примером дерматоза с нарушением барьерной функции кожи является АтД. При атопическом дерматите дефект эпидермального барьера может быть связан с генетической мутацией гена филагтрина. В норме филагтрин связывает нити кератина в роговом слое и участвует в формировании прочных роговых конвертов, которые защищают от проникновения аллергенов, раздражающих веществ, микроорганизмов. Распадаясь на аминокислоты, филагтрин составляет основу натурального увлажняющего фактора, препятствует потере воды, поддерживает гидробаланс кожи. За счет кислых продуктов метаболизма филагтрин участвует в формировании «кислотной мантии» рогового слоя — дополнительной защите от патогенных микроорганиз-

Таблица 1
Снижение продукции малондиальдегида после УФ-воздействия на фоне применения филагринола

Номер	Количество малонового диальдегида, нмоль/мг белка		Уменьшение количества
	Контроль*	Филагринол*	Малонового диальдегида, %
1	7,10	3,40	52,10
2	4,90	2,70	44,90
3	5,40	2,50	53,70
4	3,80	2,10	44,80
5	6,30	2,90	54,00
6	6,70	3,10	53,70
7	5,90	4,00	832,20
8	5,20	2,30	55,80
9	7,40	2,90	60,80
10	4,60	2,500	45,70
Среднее значение	5,73	2,84**	49,80
Стандартное отклонение	1,16	0,56	8,08

Примечание: * — среднее значение двух измерений для каждого образца; ** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольными данными.

мов (в том числе *S. aureus*). Дефицит филагрина у пациентов с мутацией гена *FLG* приводит к значительному снижению уровня натурального увлажняющего фактора, изменению pH, усилению экспрессии ИЛ-1b, к развитию типа I реакции на интерферон-опосредованный стресс. Это приводит к тому, что у пациентов с АтД с мутацией гена *FLG* отмечается более высокий уровень сенсибилизации к аллергенам, повышенный риск формирования бронхиальной астмы и аллергического ринита, более тяжелое течение АтД, а также возрастает риск развития герпетической экземы [33]. Синтез филагрина при atopическом дерматите может угнетаться вторично, даже при отсутствии мутации гена *FLG*. На экспрессию филагрина также влияют факторы окружающей среды, механические повреждения (например, при зуде), цитокины, активирующиеся при аллергическом воспалении – IL-17, IL-22, IL-25 или IL-31, колонизирующие кожу патогенные микроорганизмы, некоторых местных и системных методов лечения.

Регулярный уход за кожей с помощью эмоленов необходим всем пациентам с atopическим дерматитом. Эмоленты рекомендуется применять при любой степени тяжести, постоянно (в стадии обострения и ремиссии), часто (не менее 3–4 раз в день) [34]. Адмера – это инновационный эмолент с филагринолом. Филагринол увеличивает активность АТФазы, необходимой для созревания из профилагрина в филаггрина, активирует специальные ядерные рецепторы PPAR, увеличивая синтез профилагрина и филагрина. Филагринол и комплекс активных компонентов (церамид РС, неацинамид, глицирретиновая кислота, натуральные масла) крема Адмера способствуют интенсивному увлажнению, восстановлению липидного баланса, смягчению и поддержанию многоуровневой защиты чувствительной кожи при АтД.

Список литературы / References

1. Ehrhardt P, Brandner Johanna M, Jens-Michael J. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology*. 2008; 17, No. 12. C. 1063–1072.
2. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology*. 2008; 17 (12). P. 1063–1072.
3. Presland RB, Fleckman P, Haydock PV, Nirunskiri W, Dale BA. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: Genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus. *The Journal of Biological Chemistry*. 1992; 267 (33). P. 23772–23781.
4. Кудрявцева А. В. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при atopическом дерматите. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017. № 4. С. 82–89.
5. Kudryavtseva A. V. Violation of the skin barrier as a leading factor in the formation of a local inflammatory process in atop dermatitis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2017. No. 4. P. 82–89.
6. Брагина Е. Е. Филаггрина и кератины в формировании защитного барьера. *Обзор. Пластическая хирургия и косметология*. 2011. № 4.
7. Bragina E. E. Filaggrin and keratins in the formation of a protective barrier. *Overview. Plastic Surgery and Cosmetology*. 2011. No. 4.
8. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12; 387 (10023): 1109–1122.
9. Steinert PM, Cantier JS, Teller DC, Lonsdale-Eccles JD, Dale BA. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78: 4097–4101.
10. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6; 365 (14): 1315–27.

11. Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. *J Invest Dermatol*. 1985; 84: 191–194.
12. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006; 38: 337–342.
13. Nirunskiri W, Zhang SH, Fleckman P. Reduced stability and bi-allelic, coequal expression of profilaggrin mRNA in keratinocytes cultured from subjects with ichthyosis vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1998; 110: 854–861.
14. Manabe M, Sanchez M, Sun TT, et al. Interaction of filaggrin with keratin filaments during advanced stages of normal human epidermal differentiation and in ichthyosis vulgaris. *Differentiation*. 1991; 48: 43–50.
15. Presland RB, Boggess D, Lewis SP, et al. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (ft/ft) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2000; 115: 1072–1081.
16. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006; 38: 337–342.
17. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции. *Дерматовенерология и косметология*. 2002. № 2.
18. Aravitskaya E. R., Sokolovsky E. V. Dry skin. Causes of occurrence. Correction principles. *Dermatovenereology and Cosmetology*. 2002. No. 2.
19. Фунникова А. Атопический дерматит. Новые аспекты патогенеза, современные исследования. Критерии постановки диагноза. *Косметолог*. 2013. № 1.
20. Funnikova A. Atopic dermatitis. New aspects of pathogenesis, modern research. *Diagnosis criteria. Cosmetologist*. 2013. No. 1.
21. Komova EG., et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atop dermatitis in children. *Genetic testing and molecular biomarkers J*. 2014. No. 12.
22. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006; 38: 337–342.
23. Волосовцев А. П., Кривоустов С. П., Павлик Е. В. Роль филагрина в аллергологии детского возраста. *Здоровье ребенка*. 2013. № 2.
24. Volosovets A. P., Krivopustov S. P., Pavlik E. V. The role of filaggrin in pediatric allergology. *Child health*. 2013. No. 2.
25. Максимова Ю. В. и др. Наследственность и atopический дерматит [Электронный ресурс]. Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. 2013. № 6.
26. Maximova Yu. V. and others. Heredity and atop dermatitis [Electronic resource]. *Medicine and education in Siberia: a network scientific publication*. 2013. No. 6.
27. Rupnik H, Rijavec M, Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atop dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol*. 2015 Feb; 172 (2): 455–61.
28. Brown Sara J. Atopic eczema and the filaggrin story. *Sara J. Brown, Alan D. Brown. Semin. Cutan. Med. Surg.* 2008; 27 (2): 128–37.
29. Белозерова А. П. Показатели сенсибилизации к антигенам условно-патогенных грибов *Malassezia* и *Candida* у больных алергодерматозами с мутациями гена филагрина. *Дерматология и венерология*. 2011. № 4.
30. Belozerovala A. P. Indices of sensitization to antigens of opportunistic fungi *Malassezia* and *Candida* in patients with allergic dermatoses with filaggrin gene mutations. *Dermatology and Venereology*. 2011. No. 4.
31. Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, Takahashi M, Aisu K, Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atop skin. *Arch Dermatol Res*. 1996; 288: 442–446.
32. Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with the absence of keratohyaline granules. *J Invest Dermatol*. 1985; 84: 191–194.
33. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, Evans AT, Goudie DR, Lewis-Jones S, Arsecularne G, Munro CS, Sergeant A, O'Regan G, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Presland RB, Fleckman P, McLean WH. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat. Genet*. 2006; 38: 337–342.
34. Tezuka T, Qing J, Saheki M, Kusuda S, Takahashi M. Terminal differentiation of facial epidermis of the aged: immunohistochemical studies. *Dermatology*. 1994; 188: 21–24.
35. Rinnerthaler M, Duschl J, Steinbacher P, Salzmann M, Bischof J, Schuller M, Wimmer H, Peer T, Bauer JW, Richter K. Age-related changes in the composition of the cornified envelope in human skin. *Exp. Dermatol*. 2013; 22: 329–335.
36. Active Epidermal Moisturization: Filaggrin Modulator from Fractions of vegetable Unsaponifiables. *Lexicon Vevy Europe*. 2011; 1: 1–4.
37. Favre A, Donetti M. Studio istochimico dell'ATPasi dopo applicazione cutanea di Filagrino®. *Lexicon Vevy*. 1987; 4: 49–51.
38. Rialdi G, Hauf E. Evaluation of the effects of Filagrino® on human skin. *Lexicon Vevy*. 1988; 3: 30–38.
39. Rialdi G, Hauf E. Biochemical Evaluation of Filagrino® protection on the skin aspect through time (skin momentum). *Lexicon Vevy Europe*. 1988; 2: 16–20.
40. Ying S, Meng Q, Corrigan C. J., Lee T. H. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006. Vol. 118. P. 1386–1388.
41. Атопический дерматит. Клинические рекомендации 2020. https://www.nrcl.ru/atopic_dermatitis_2020 дата обращения 04.08.21.
42. Atopic dermatitis. Clinical guidelines 2020. https://www.nrcl.ru/atopic_dermatitis_2020 date of access 04.08.21.

Статья поступила / Received 17.09.21
Получена после рецензирования / Revised 27.09.21
Принята в печать / Accepted 04.10.21

Сведения об авторах

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

Переверзина Наталья Олеговна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: natalia.pereverzina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1563-9475

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

Автор для переписки: Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: krugloval@mail.ru

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Pereverzina Natalya O., postgraduate student of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: natalia.pereverzina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1563-9475

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

Corresponding author: Kruglova Larisa S. E-mail: krugloval@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л. С., Переверзина Н. О. Филаггрина: от истории открытия до применения модуляторов филагрина в клинической практике (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2021;(27): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-8-12>

For citation: Kruglova L. S., Pereverzina N. O. Filaggrin: from history of discovery to clinical usage (literature review). *Medical alphabet*. 2021; (27): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-8-12>



Хромомироз: обзор литературы и клинический случай

А. Б. Яковлев

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

РЕЗЮМЕ

Описан клинический случай хромомироза кожи голени, приведен обзор литературы, коротко описаны основные современные лечебные методики, а также методики, имеющие историческое значение. Описаны отдельные звенья патогенеза хромомироза, представлен перечень нозологий, с которыми следует дифференцировать хромомироз (ХМ).

Материалы и методы. Представлен клинический случай хромомироза у пациента 63 лет. Процесс развивался в результате систематического частого травмирования голени острыми частями растений.

Результаты. Диагноз хромомироза установлен на основании данных анамнеза, клиники, обнаружения возбудителя в биопсийном материале.

Выводы. Таким образом, ХМ – серьезный глубокий кожный микоз, который до сих пор вызывает эпидемически значимую заболеваемость у работников сельскохозяйственной и смежных с ней сфер. Его трудно лечить, особенно при более тяжелых клинических формах. Лечение обычно состоит из длительных периодов лечения противогрибковыми препаратами, часто связанных с физическими процедурами и иммунотерапией. Настоящая публикация призвана хотя бы ненадолго извлечь ХМ из списка «забытых болезней»!

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хромомироз, микозы кожи и подкожной клетчатки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Chromomycosis: literature review and clinical case

A. B. Yakovlev

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

A clinical case of leg skin chromomycosis is described, a review of the literature is given, the main modern medical methods, as well as methods of historical significance are briefly described. The individual links of the pathogenesis of chromomycosis (CM) are described, a list of nosologies to which chromomycosis should be differentiated is presented.

Materials and methods. A clinical case of chromomycosis in a 63-year-old patient is presented. The process developed as a result of systematic frequent injury of the shins with sharp parts of plants.

Results. The diagnosis of chromomycosis was established on the basis of anamnesis, clinic data, detection of the pathogen in the biopsy material. **Conclusions.** Thus, CM is a serious deep skin mycosis, which still causes an epidemiologically significant morbidity in workers of agricultural and related fields! It is difficult to treat it, especially in more severe clinical forms. Treatment usually consists of long periods of treatment with antifungal drugs, often associated with physical procedures and immunotherapy. This publication is intended to extract HMM from the list of 'forgotten diseases' at least for a short time!

KEY WORDS: chromomycosis, mycoses of the skin and subcutaneous tissue.

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

Введение

Хромомироз (ХМ) – хронически протекающий глубокий микоз с преимущественным поражением кожи и подкожной клетчатки, вызываемый темно-окрашенными плесневыми грибами, проявляющийся гранулематозно-веррукозными высыпаниями со склонностью к постепенному прогрессированию и метастазированию [1, 2].

Синонимы: хромобластомикоз, болезнь Педрозо, веррукозный дерматит.

Возбудители ХМ: *Fonsecae pedrosoi*, *F. compacta*, *F. nubica*, *F. pugnacious*; *Phialophora*, *Exophiala*. Эти организмы относятся к митоспоровым, или несовершенным, грибам (*Fungi imperfecti*), порядка *Chaetothyriales*, семейства *Herpotrichiellaceae*. Представители рода *Fonseca* – наиболее частые возбудители хромомироза, исключая вид *F. monophora* [3], участие которого в патологическом процессе необычно; *Phialophora verrucosa* – на втором месте по частоте [1, 4].

Более редкими возбудителями ХМ являются представители родов *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*,

Cladophialophora (*C. carrionii* – третий «классический» возбудитель ХМ), *Botriomyces* (семейство демециевых – *Dematiaceae*), *Wangiella dermatitidis* [5], *Veronea botryosa* [6], *Rhinocladiella aquaspersa* [4, 7].

Растут при 20–28 °С.

В патологическом материале обнаруживаются темно-коричневые или желто-янтарные овальные или сферические тельца с двухконтурной оболочкой. При окраске по Романовскому – Гимзе стенки окрашиваются в зеленый цвет, по Цилю – Нильсену – в темно-красный [1, 4].

История изучения ХМ начинается с сообщений Bruas (1903), Hoffmann (1904), Fontonnot (1909) о нескольких случаях своеобразной мицетомы стопы, по описаниям клиники сильно напоминавшей ХМ. Первая работа с идентификацией возбудителя была опубликована Maximiliano Willibaldo Rudolph (1914), который наблюдал в Бразилии шесть пациентов со своеобразными бородавчатыми разрастаниями на голених («фиговое дерево»). Возбудитель был идентифицирован как *Fonsecae pedrosoi* [8].

С 1911 по 1920 год бразильские ученые А. Pedroso и Ж. М. Gomes подробно изучили целый ряд клинических случаев «веррукозного дерматита», напоминавшего клинически бластомикоз. После того как был исключен диагноз лепры, исследователи выполнили ряд биопсий и обнаружили в гистологических препаратах грушевидные клетки, характерные для ХМ. Возбудитель был идентифицирован как *Phialophora verrucosa*.

Термин «хромобластомикоз» впервые использовали F. Terra *et al.* (1922).

Первое в Европе описание ХМ принадлежит О. Н. Подвысоцкой (1930) и ее сотрудникам И. И. Чернявскому и Я. А. Мериину [9].

Эпидемиология

Эти грибы широко распространены в природе. Инфицирование происходит при обсеменении ими раневой поверхности после травмы, ожога и т. п. Одни виды являются сапрофитами почв, другие могут вызывать заболевание листьев, например фитофтороз листьев, вызываемый *Arthrrium arundinis*, известный садоводам с 1817 года [10]. Их можно обнаружить в перегное, коре деревьев, траве, в покинутых гнездах ос [8].

Чаще болеют мужчины [1].

Развитию заболевания способствуют состояния, снижающие иммунную реактивность: длительная кортикостероидная и (или) иммуносупрессивная терапия, в том числе у пациентов с трансплантацией внутренних органов [2, 11]; сахарный диабет; варикозное расширение вен, и другие заболевания сосудов конечностей, и т. п.

Вместе с тем существенную роль в повышении вероятности заражения играют периодические травмы и микротравмы кожи у лиц определенных профессий, связанных с обработкой древесины, – лесорубов, столяров, плотников, работников деревообрабатывающих предприятий, сельскохозяйственных работников [3], а также любителей экзотических комнатных растений, имеющих колючки [12].

Существенно повышается вероятность заражения, когда у представителя такой профессии, как плотник, имеется какое-либо кожное заболевание, например псориаз [3, 4].

Длительность инкубационного периода точно не определена, иногда это месяцы.

В тропических странах частота ХМ 1:7000–1:30000 (Бразилия, Венесуэла, Колумбия, Коста-Рика). Здесь интенсивный показатель по ХМ [3, 8] составляет до 500 новых случаев в год. В группу стран со значительной распространенностью ХМ входит Китай – более 2500 новых случаев в год. В США ежегодно регистрируется от 50 до 99 новых случаев ХМ, в России – от 10 до 49 случаев [8]. Удивительно, но к странам с низкой заболеваемостью ХМ относится и Индия!

Возбудители ХМ не являются облигатными антропофилами. ХМ описан у сельскохозяйственных животных, обитателей водоемов (рыбы, земноводные), лошадей [13], кошек, собак, лягушек, жаб [6, 14].

Патогенез

В начале 1990-х в ряде работ было показано, что существует статистически значимая предрасположенность отдельных групп населения к ХМ. Это прежде всего носители определенных групп антигенов гистосовместимости класса HLA: HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, в особенности HLA-A29 [8].

Вероятно, в этом заболевании участвуют несколько потенциальных факторов вирулентности грибов [8]:

- способность к модификации и ремоделированию клеточной стенки грибов, клеточная адгезия;
- секреция протеолитических и гидролитических ферментов, молекул адгезии;
- включение ароматических углеводов;
- сборка сидерофоров;
- присутствие меланина;
- гидрофобность.

Большинство факторов вирулентности и патогенности, наблюдаемых при ХМ, в значительной степени сходны с таковыми при инфекциях другими патогенными грибами. Гидрофобность грибов определяется наличием меланина и церамидов в клеточной стенке [8].

В ходе инвазии грибок продуцирует из своего мицелия муриформные клетки, напоминающие кирпичную кладку. Они же носят название «склеротических телец». В клеточной стенке этих телец особенно активна щелочная фосфатаза.

Воспалительная реакция в большинстве случаев протекает в виде гранулематозного воспаления, состоящего из лимфоцитов, гистиоцитов, эпителиоидных клеток и многоядерных гигантских клеток типа Лангханса [15].

Иммунный ответ при грибковой инвазии мало отличается от такового при других микозах, хотя отдельные звенья патогенеза до сих пор не вполне ясны. Веррукозные поражения представляют собой богатые паразитами гранулемы и преобладание IL-4 и IL-10 Th2-ответа. В атрофических формах чаще наблюдаются хорошо сформированные гранулемы с большим количеством эпителиоидных клеток и клеток Лангханса! Это профиль Th1-ответа с высокими показателями IFN-гамма и TNF-альфа (благоприятное течение!) [16]. В половине всех случаев ХМ, даже при многолетнем течении, у пациентов оказывается повышен уровень белка теплового шока 27 [17].

На передовой линии обороны находятся эпидермальные клетки Лангерганса. Они могут по-разному реагировать на конидиальную инвазию. После распознавания конидий происходит их поглощение макрофагами и разрушение с последующим ингибированием стимулирующих молекул.

Конидиальные антигены могут быть представлены Т-клетками, которые активируют В-клетки для выработки антител против патогенов ХМ [8].

При наличии муриформных клеток фагоцитоз становится недостаточным и тогда в качестве компенсации наивные Т-клетки могут активироваться и пролиферировать, усиливая иммунный ответ. Однако этот ответ не обладает достаточной протективностью и, скорее, вызывает аллергическую перестройку, чем защитную реакцию.

Распознавание конидий дендритными клетками (ДК) может быть произведено лектином С-типа dectin-2 или Mincle. Однако путь дектина-2 приводит к активации Т-клеток с клональной пролиферацией Th1- и Th17-клеток, в то время как сигнализация Mincle (macrophage inducible Ca^{2+} -dependent lectin receptor) ингибирует тот же процесс, что наглядно демонстрирует антагонизм иммунного ответа после распознавания грибов ХМ дендритными клетками [8].

Таким образом, можно сказать, что макрофагальная реакция врожденного иммунитета более предпочтительна в плане защиты от грибковой инвазии, чем пролиферация клонов Т-клеток с последующей В-стимуляцией и антителообразованием. Вместе с тем антитела против меланин-содержащих клеток гриба могут выступать в синергизме с макрофагальной реакцией у иммунокомпетентного организма. В случаях гипериммунизации подобная атака на «меланиновые» клетки гриба заканчивается иммунной аутоагрессией против собственных меланоцитов и развивается витилиго аутоиммунного происхождения.

Клиника ХМ

ХМ обычно начинается с небольшой бессимптомной эритематозной папулы, медленно растущей в течение нескольких месяцев или лет, и эволюционирующей в четко выраженные веррукозные чешуйчатые бляшки с центробежным ростом [9, 18].

Стоит обратить внимание читателя на интересный факт: ХМ вызывается большим количеством возбудителей, но при этом формируются сходные клинические проявления!

Клинические разновидности хромомикоза кожи развиваются на месте первичных эритематозно-сквамозных псориазиформных высыпаний [1, 16]:

- *папилломатозно-язвенная форма* развивается чаще на месте непосредственного внедрения возбудителя, это очаги округлой или овальной формы с фестончатыми очертаниями, покрытые бородавчатыми разрастаниями и корками (рис. 1), после удаления которых обнажаются поверхностные изъязвления с небольшим количеством гнойно-кровянистого отделяемого [19]. Иногда язвы довольно глубокие, а высота папилломатозных разрастаний достигает 1 см («цветная капуста»). Характерен выраженный периферический инфильтрат;
- *бугорковая форма* чаще возникает при лимфогенном распространении инфекции: бугорок величиной до 1 см, с остроконечным центром, синюшной окраски и исходом в темно-бурую; сливающиеся бугорки образуют бляшки плотной консистенции с четкими границами, фестончатыми очертаниями, с тенденцией к изъязвлению [4];
- *гуммозная (узловатая) форма* – узлы плотной консистенции диаметром до 3 см, цианотичные, при слиянии которых образуется бугристая опухоль, а после ее изъязвления образуются почти безболезненные свищи, выделяющие капли гноя [20].

Атипичные варианты течения хромомикоза кожи:

- люпоидный;
- по типу кольцевидной гранулемы;

- по типу почесухи Гайды;
- по типу веррукозной формы красного плоского лишая;
- псориазиформный;
- рубцовый [21].

Чаще процесс локализуется на стопах, голенях, реже – на верхних конечностях, асимметрично. Длительность течения – до 10–20 лет. В целом течение доброкачественное, но возможна и гематогенная либо лимфогенная диссеминация с поражением вещества мозга и летальным исходом [11, 22].

Патоморфология ХМ

В эпидермисе выраженные акантоз и папилломатоз, паракератоз, микроабсцессы субкорнеальные с нейтрофилами, явления псевдоэпителиоматозной гиперплазии. Здесь уже можно обнаружить и склеротические тельца Медлера.

В дерме – массивный инфильтрат из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов с примесью эозинофилов и фибробластов, с характерными для хромомикоза сферическими тельцами диаметром 5–12 мкм, бурого цвета, не окрашивающимися по Граму; эластические волокна в пределах инфильтрата разрежены или отсутствуют [23]. В очагах некроза можно обнаружить и истинный септированный мицелий, светло-коричневый, расположенный радиально, не воспринимающий окраску гематоксилин-эозином; гифы заканчиваются овальными или круглыми толстостенными клетками (предшественники телец Медлера).

При окраске гематоксилин-эозином в гистологических препаратах выявляются толстостенные тубулярные коричневатые структуры, представляющие собой септированный мицелий высших грибов [10, 23].

Это патогистологическая картина хронической инфекционной гранулемы!

Следует отметить особо, что присоединение вторичной бактериальной инфекции может существенно изменить патоморфологическую картину, когда вместо хронической гранулематозной реакции выявляют пиогенное расплавление [23, 24].

К параклиническим методам диагностики относится дерматоскопия, которая может оказаться полезной в начальных стадиях процесса, при отсутствии веррукозных разрастаний. В пределах типичных для ХМ бляшек и даже бородавчатых разрастаний на их поверхности выявляются коричневые корочки и точки, красно-белые, и желтоватые участки. Большое количество коричневых и черных точек соответствует расположению отдельных грибковых склеротических элементов в коже. Последнее обстоятельство может быть использовано для прицельного взятия патологического материала для гистологического исследования [18].

Лабораторная диагностика ХМ

Метод – микроскопия патологического материала (отделяемое, корки, чешуйки, биопсийный материал), полученного путем соскоба. Для просветления патологического материала стандартно используется 10%-ная щелочь (КОН или NaOH). Этим методом можно обнаружить специфическую тканевую форму – сферические склеротические тельца Медлера. Другие их названия – фумага, темные



Рисунок 1. Высыпания у пациента с хромомикозом на коже правой голени. Вид сбоку сзади. Собственное наблюдение.



Рисунок 2. Высыпания у пациента с хромомикозом на коже правой голени. Вид сзади. Собственное наблюдение.

тельца, муриформные клетки [1, 24]. Это округлые коричневые двухконтурные образования размером 6–12 мкм, располагающиеся одиночно или в скоплениях в центре гранулем. Данная форма, очевидно, типичная для представителей семейства *Dematiaceae* [8, 25]. Эти клетки делятся очень медленно, и для них характерно именно поперечное деление, а не почкование [1].

В других, редких, случаях чаще обнаруживается пигментированный тонкий септированный мицелий.

На агаре Сабуро (без циклогексимида) колонии большинства возбудителей дают рост через 2 недели, формируя нежный воздушный мицелий [10], а достигают зрелости через 4–6 недель после высевания [24]. Еще медленнее растут *Phialophora verrucosa*.

Идентификацию генетического материала возбудителя можно провести также одним из современных методов молекулярно-генетического исследования – ДНК-секвенированием, ПЦР, выявлением рибосомальной РНК.

Иммунологическая диагностика при глубоких микозах играет несколько более существенную роль, чем при поверхностных дерматофитиях. Одной из методик, подтверждающих диагноз ХМ, является выявление специфических IgG-антител. У пациентов с тяжелым ХМ уровень анти – *F. pedrosoi* IgG (IgG₁, IgG₂ и IgG₃) регистрируются более высокие уровни антител, выше по сравнению с пациентами с умеренным или легким течением заболевания ($p < 0,05$) [26]. После лечения средние титры антител IgG, IgG1 и IgG2 снижаются. При этом, как мы уже отмечали, эти антитела не обеспечивают защиту от инфекции. Обнаружение анти – *F. pedrosoi* IgG может обеспечить специфический диагностический биомаркер хромобластомикоза, вызванного *F. pedrosoi* [17, 26].

Дифференциальный диагноз

Веррукозная форма туберкулезной волчанки, атипичные микобактериальные инфекции (гранулема купальщиков и аквариумистов), хроническая вегетирующая пиодермия, споротрихоз [22], лобомикоз, кожно-слизистый кандидоз, лейшманиоз, сифилис; другие глубокие микозы [27]; лепра,

эритематозная волчанка, псориаз, галогенодерма, кератоакантома, саркома [4, 16]; карциноидный папилломатоз Гёттрона (рис. 3) [28], псевдокарциноидный папилломатоз.

Клинический случай

Пациент М., 63 лет, поступил в отделение гнойной хирургии с жалобами на «гноящиеся бляшки» в области правой голени и стопы.

Считает себя больным около 9 месяцев. Свое заболевание связывает, с одной стороны, с работой в саду и периодическим травмированием кожи шипами кустов крыжовника, с другой стороны, привычкой гулять по лесу и заниматься там физическими упражнениями, тоже иногда с травмированием кожи.

Около 8 с половиной месяцев назад пациент отметил появление странных узелков на коже в нижней трети правой голени, которые периодически воспалялись. Узелки постепенно увеличивались в размерах. Через полтора месяца от момента их появления они превратились в бляшки, покрытые бородавчатыми разрастаниями и корками.

Пациент пытался «лечить» их прикладыванием зубной пасты, в результате чего корки отпадали.

К врачам не обращался до тех пор, пока не присоединилось нагноение. В результате появилась резкая болезненность, правая стопа стала отекать. Пациент обратился к хирургу в районную поликлинику и был госпитализирован с отделением гнойной хирургии.

Сопутствующие заболевания: нарушение толерантности к глюкозе, варикозный симптомокомплекс голеней.

St. loc. Кожный процесс в области правой голени и тыла стопы на момент осмотра – подостровоспалительный, асимметричный, локализуется на коже нижней трети правой голени, частично с переходом на тыл правой стопы (рис. 1). Процесс представлен папулами, бляшками и узлами размером от 1 до 5 см, с четкими границами. Папулы, бляшки и узлы светло-коричневого цвета, с небольшим перифокальным воспалением в виде слабоэритематозного венчика, частично с тенденцией к слиянию. Большая часть бляшек и узлов имеют папилломатозную, бородавчатую поверхность. Многие узлы покрыты серозно-гнойными корками (рис. 2).

На стороне поражения несколько увеличены подколенные и паховые лимфоузлы: они не спаяны с кожей, область их пальпации слегка болезненна.

Лабораторные исследования. В общем анализе крови – лейкоцитоз до $13 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильный сдвиг: нейтрофилы палочкоядерные – 7%, сегментоядерные – 78%, эозинофилы – 3%, базофилы – 0, лимфоциты – 9%, моноциты – 3%; СОЭ – 30 мм/ч. В общем анализе мочи – без патологии.

Биохимия крови: АлТ – 44 U/l, АсТ – 35 U/l, холестерин – 5,0 ммоль/л, общий билирубин – 30 мкмоль/л, креатинин – 99 мкмоль/л; глюкоза – 5,27 ммоль/л; С-реактивный белок – 18 мг/л.

С целью верификации диагноза пациенту были назначены серия аппликаций крема с 25 %-ной мочевиной на область высыпаний с целью обеспечения отхождения плотных корок, после чего был выполнен глубокий соскоб – биопсия острой ложечкой Фолькмана под мест-

ной инфильтрационной анестезией. В патологическом материале обнаружены склеротические тельца Медлера.

По результатам данных анамнеза, клинической картины, лабораторных исследований был установлен диагноз «хромомикоз, папилломатозно-язвенная и бугорковая форма (B43.0). Вторичное пиогенное инфицирование».

Назначено лечение: цефтриаксон по 2,0 внутримышечно, № 10; итраконазол по 400 мг в сутки по непрерывной методике длительно. Наружно рекомендованы периодические процедуры с аппликациями кремов с 20%-ной мочевиной с целью отхождения корок, с последующим наложением окклюзионных повязок с кремом с сертаконазолом. Через месяц пациенту рекомендована повторная госпитализация в специализированный стационар для решения вопроса о хирургическом лечении.

Лечение ХМ

Возбудители ХМ чувствительны к большинству современных антимикотиков [1]: для амфотерицина их МИК (минимальная ингибирующая концентрация) составляет 1,0–16,0, для итраконазола – 0,015–1,950, для флуконазола – 2,0–64,0, для флуцитозина – 4,0–32,0 мг/л [1, 29].

Обсуждение клинического случая.

Поскольку возбудителей ХМ насчитывается несколько родов (!), определение чувствительности к химиотерапевтическим препаратам приобретает серьезное значение. Наиболее часто встречающийся возбудитель ХМ чувствителен к итраконазолу (препарат первой линии), который назначается по 600 мг в сутки на 3–4 месяца, а затем, при хорошем клиническом эффекте, доза может быть снижена до 200–400 мг в сутки, и такую дозу препарата пациент продолжает получать еще 7–10 месяцев [1]. В целом препарат малотоксичный, хорошо переносится пациентами. Есть даже сообщения, что взрослые пациенты хорошо переносят его даже в комбинации с ацитретином (последний назначался по поводу сопутствующего псориаза) [3, 19].

Препаратом второй линии можно считать тербинафин, назначаемый в дозах 125–500 мг длительно [1, 30]!

Другими базисными препаратами в терапии ХМ являются флуцитозин – 100–200 мг/кг в сутки; флуконазол – 200–400 мг в сутки, детям – 3–6 мг в сутки [8].

Позаконазол назначается по 800 мг в сутки, также не менее 8 месяцев [2].

Есть сообщения об эффективности вориконазола внутрь: начальная доза составляла 200 мг два раза в сутки, и в таком режиме пациенты получали препарат в течение месяца; затем, при хорошей переносимости и наличии положительной динамики со стороны основного процесса, дозу уменьшали до 200 мг раз в сутки, и в таком режиме пациенты получали препарат до 6 месяцев [4, 31].

Амфотерицин В при ХМ, в отличие от бластомикозов, часто оказывается неэффективным при монотерапии в дозах 0,5–1,0 мг/кг в сутки, а в случае резистентности к флуцитозину, с которым его иногда сочетают, приходится пересматривать всю концепцию терапии у конкретного пациента! Синергическое действие происходит при сочетании амфотерицина В и 5-флуцитозина. Общий ре-

жим включает чередование по дням 50 мг внутривенного амфотерицина В с пероральным приемом 5-флуцитозина по 70–100 мг/кг ежедневно [25, 32].

Из современных азолов применяют вориконазол, изавуконазол, позаконазол. Есть, однако, сообщения о пониженной чувствительности отдельных видов семейства *Dematiaceae* к амфотерицину, флуконазолу и эхинокандинам. Как правило, флуцитозин не используется в виде монотерапии.

Вопрос об эффективности сочетаний различных антимикотиков (как правило, не более двух!) остается открытым. На сегодняшний день признанным является только сочетание флуцитозина с итраконазолом, которое демонстрирует, наряду с высокой эффективностью, достаточно приемлемый профиль безопасности [16, 33]. В целом именно безопасность в большинстве случаев становится камнем преткновения большинства комбинированных методик.

Лечение антимикотиками продолжают обычно не менее года.

В большинстве случаев приходится решать вопрос об удалении папилломатозных разрастаний. Это может быть выполнено как с помощью хирургических методик с последующей пластикой либо без таковой, так и путем деструкции отдельных разрастаний с помощью высокоинтенсивного лазера (абляционные методики). Эти методики, как правило, комбинируются с системной противогрибковой терапией [34].

Сочетание абляционных методик с классической химиотерапией (итраконазол, тербинафин и др.) не только повышает эффективность терапии, но и сокращает сроки приема пероральных препаратов [4, 35].

К разрушающим лечебным методикам относится криотерапия – замораживание с помощью аппликаций жидкого азота при температуре –196 °С. В отличие от разрушающих высокотемпературных методик, при криодеструкции всегда имеется возможность диссеминации инфекции, и поэтому эта методика применяется исключительно в сочетании с системной терапией [25, 33, 36].

Несколько необычной выглядит тепловая процедура с использованием термотолерантных свойств возбудителя: рост колоний прекращается при температурах 42–46 °С. Есть даже мнение, что данное свойство гриба коррелирует с уровнем белка теплового шока 27 в крови пациентов [17].

Это свойство было использовано японскими авторами [37]: специальную термическую укладку надевали на конечность пациента, в которой поддерживался данный



Рисунок 3. К дифференциальному диагнозу ХМ: псевдокарциноидный папилломатоз Готтрона на фоне хронической недостаточности вен и лимфатических сосудов нижних конечностей у пациента 55 лет. Собственное наблюдение.

температурный режим непрерывно в течение одного месяца. Уплотнение очагов поражения наблюдалось в течение 4 дней, а полное разрешение достигалось через 2 месяца. При этом никакая системная химиотерапия не проводилась [8, 37].

Интересны также данные о сочетании этих методик гипертермии с системной химиотерапией. Так, сочетание 2-часовой локальной гипертермии с приемом позаканазола по 400 мг два раза в день приводило к разрешению ХМ в течение 8 месяцев. Сочетание 12-часовой локальной гипертермии с приемом тербинафина в дозе 125–250 мг в сутки приводило к разрешению ХМ в течение 2 недель. Все это свидетельствует о существенной роли методик гипертермии в комплексных терапевтических программах при ХМ.

В литературе имеются сведения об эффективности еженедельных процедур фотодинамической терапии в сочетании с пероральным приемом тербинафина по 250 мг в сутки в течение года (Hu *et al.*, 2015) [8].

Неплохую эффективность показал имиквимод, назначавшийся в виде аппликаций 4–5 раз в неделю, в сочетании с пероральным приемом итраконазола [16, 38].

Из системных методик терапии все реже можно встретить применение препаратов витамина D₂. Между тем в эру до появления триазолов эти программы терапии считались весьма эффективными и их использование в комплексном лечении ХМ было обязательным. Назначался витамин D₂ в масляном растворе внутрь по 50000–100000 МЕ в сутки также длительно [9]. Столь же забытой является методика с аутовакциной по В. Я. Некачелову (1969) начиная с 0,2 до 5,0 мл внутримышечно два раза в неделю, на курс – 12–15 инъекций [9].

Достаточно «древней» методикой является применение раствора калия йодида 50% в каплях по схеме up-and-down начиная с одной капли три раза в день до 30 капель три раза в день на молоке, параллельно с пероральным приемом никотиновой кислоты. Этот способ терапии применялся для лечения ХМ до середины 1980-х годов, и в настоящее время к нему не прибегают! Однако до сих пор не потеряла актуальности методика лечения поверхностных бляшечных форм ХМ, предложенная профессором Минскером и соавт. (1982), заключающаяся в нанесении 50%-ной мази йодида калия с последующим воздействием ультразвуком [39], таким способом удавалось остановить процесс и предотвратить формирование папилломатозных разрастаний.

Эффективность терапевтических методов лечения и даже их комбинация с абляционными методиками прямо коррелирует с распространенностью и давностью процесса: при распространенном, диссеминированном и длительно существующем ХМ эрадикация возбудителя наступает не более чем в половине случаев [1].

Выводы

Таким образом, ХМ – серьезный глубокий кожный микоз, который до сих пор вызывает эпидемически значимую заболеваемость у работников сельскохозяйственной и смежных с ней сфер! Его трудно лечить, особенно при более тяжелых клинических формах. Лечение обычно со-

стоит из нескольких длительных курсов противогрибковых препаратов, часто в сочетании с физическими процедурами, разрушающими методиками и иммунотерапией.

Настоящая публикация призвана хотя бы ненадолго извлечь ХМ из списка «забытых болезней»!

Список литературы / References

1. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2003. 440 с.
2. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Fungal infections. A Guide for Doctors. М.: БИНОМ, 2003. 440 p.
3. Климов Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М., 2007. С. 124–178.
4. Klimko N. N. Mycoses: diagnosis and treatment. A Guide for Doctors. М., 2007. P. 124–178.
5. Bao F., Wang Q., Yu C., Shang P., Sun L., Zhou G., Wu M., Zhang F. Case Report: Successful Treatment of Chromoblastomycosis Caused by *Fonsecaea monophora* in a Patient with Psoriasis Using Itraconazole and Acitretin. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018 Jul. Vol. 99. No. 1. P. 124–126. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0579.
6. Richardson M. D., Warnock D. W. Fungal infection. Diagnosis and management. 2nd ed. Oxford, 1997. 250 p.
7. Greer K. E., Gross G. P., Cooper P. H., Harding S. A. Cystic chromomycosis due to *Wangiella dermatitidis*. *Archives of Dermatology*. 1979 Dec. Vol. 115. No. 12. P. 1433–1434.
8. Hosoya T., Hanafusa Y., Kudo T., Tamukai K., Ume Y. First report of *Veronea botryosa* as a causal agent of chromomycosis in frogs. *Medical Mycology*. 2015 May. Vol. 53. No. 4. P. 369–377. DOI: 10.1093/mmy/myu094.
9. Porras-López C., Frías-De-León M. G., Arenas R., Martínez-Herrera E. Chromoblastomycosis caused by *Rhinocladiella aquaspersa*: first case report in Guatemala. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2019 Sep-Oct. Vol. 94. No. 5. P. 574–577. DOI: 10.1016/j.abd.2019.09.014.
10. Queiroz-Telles F., de Hoog S., Santos D. W., Salgado C. G., Vicente V. A., Bonifaz A. *et al.* Chromoblastomycosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017 Jan. Vol. 30. No. 1. P. 233–276. DOI: 10.1128/CMR.00032-16.
11. Кулага В. В., Романенко И. М., Афонин С. Л., Кулага С. М. Грибковые болезни и их осложнения. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 688 с.
12. Kulaga V. V., Romanenko I. M., Afonin S. L., Kulaga S. M. Fungal diseases and their complications. A guide for doctors. Moscow: Medical Information Agency, 2010. 688 p.
13. Grevett S., Egberts F., Buchner M., Beck-Jendroschek V., Voss K., Brasch J. Cutaneous chromomycosis caused by *Arthrrium arundinis*. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2018 May. Vol. 16. No. 5. P. 621–623. DOI: 10.1111/ddg.13507.
14. Tourret J., Benabdellah N., Drouin S., Charlotte F., Rottembourg J., Arzouk N., Fekkar A., Barou B. Unique case report of a chromomycosis and *Listeria* in soft tissue and cerebellar abscesses after kidney transplantation. *BMC Infectious Diseases*. 2017 Apr. Vol. 17. No. 1. P. 288. DOI: 10.1186/s12879-017-2386-9.
15. Smith G., Chen A. F., Weiss E. Chromoblastomycosis infection from a house plant. *Cutis*. 2017 Oct. Vol. 100. No. 4. P. E13–E14.
16. Abid H. N., Walter P. A., Litchfield H. Chromomycosis in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1987 Sep. Vol. 191. No. 6. P. 711–712.
17. Bube A., Burkhardt E., Weiss R. Spontaneous chromomycosis in the marine toad (*Bufo marinus*). *Journal of Comparative Pathology*. 1992 Jan. Vol. 106. No. 1. P. 73–77. DOI: 10.1016/0021-9975(92)90069-7.
18. Sali A. P., Sahay A. Chromoblastomycosis of the leg. *Polish Journal of Pathology*. 2017. Vol. 68. No. 2. P. 182–184. DOI: 10.5114/pjp.2017.69695.
19. Brito A. C., Bittencourt M. J. S. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018 Jul-Aug. Vol. 93. No. 4. P. 495–506. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187321.
20. Bayerl C., Fuhrmann E., Coelho C. C., Lauck L. J., Moll L., Jung E. G. Expression of heat shock protein 27 in chromomycosis. *Mycoses*. 1998 Dec. Vol. 41. No. 11–12. P. 447–452. DOI: 10.1111/j.1439-0507.1998.tb00704.x.
21. Jayasree P., Malakar S., Raja H., Gopinathan Nair N. Dermoscopic features in nodular chromoblastomycosis. *International Journal of Dermatology*. 2019 May. Vol. 58. No. 5. P. e107–e109. DOI: 10.1111/ijd.14344.
22. Schwalb A., Seas C. Chromoblastomycosis. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 9. Vol. 383. No. 2. P. e7. DOI: 10.1056/NEJMc1913199.
23. Bhattacharjee R., Narang T., Chatterjee D. Cutaneous Chromoblastomycosis: A Prototypal Case. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2019 Jan/Feb. Vol. 23. No. 1. P. 98. DOI: 10.1177/1203475418789029.
24. Sendrasoa F. A., Razanakoto N. H., Rakotoarisona M. F., Andrianarison M., Raharolahy O., Rasamoelina T., *et al.* Clinical aspects of previously treated chromoblastomycosis: A case series from Madagascar. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Dec. Vol. 101. P. 228–232. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1479.
25. Rout A. N., Sahu K., Sirka C. S. Chromoblastomycosis with a sporotrichoid distribution. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2019 Sep-Oct. Vol. 85. No. 5. P. 506–508. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL16_19.
26. Хмельницкий О. К., Хмельницкая Н. М. Патоморфология микозов человека. СПб., 2005. 432 с.
27. Khmelitskiy O. K., Khmelitskaya N. M. Pathomorphology of human mycoses. SPb., 2005. 432 p.
28. Аравийский Р. А., Климов Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2004. 186 с.
29. Araviysky R. A., Klimko N. N., Vasilyeva N. V. Diagnosis of mycoses. SPb.: Publishing house SPb MAPO, 2004. 186 p.
30. Torres-Guerrero E., Isa-Isa R., Isa M., Arenas R. Chromoblastomycosis. *Clinics in Dermatology*. 2012 Jul-Aug. Vol. 30. No. 4. P. 403–408. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2011.09.011.
31. Bienvenu A. L., Picot S. Mycetoma and Chromoblastomycosis: Perspective for Diagnosis Improvement Using Biomarkers. *Molecules*. 2020 Jun. Vol. 25. No. 11. P. 2594. DOI: 10.3390/molecules25112594.

27. Murthy R., Swain J.P. Concurrent mycetoma and chromomycosis. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2011 Oct-Dec. Vol. 29. No. 4. P. 437–439. DOI: 10.4103/0255-0857.90192.
28. Карачева Ю. В., Гузей Т. Н., Гладких Л. Н., Ларина Т. М. Папилломатоз кожи карциноидный Готтрона. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017. Т. 16. № 3. С. 29–35. Karacheva Yu. V., Guzey T. N., Gladikh L. N., Larina T. M. Gottron's carcinoid skin papillomatosis. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2017. Vol. 16. No. 3. P. 29–35.
29. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов: пер. с англ. М.: «Мир», 2001. 486 с. Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M. *Keys to pathogenic and opportunistic fungi: trans.* from English M.: «Mir», 2001. 486 p.
30. Esterre P., Inzan C. K., Ramarcel E. R., Andriantimahavandy A., Ratsioharana M., Pecarrere J. L., Roig P. Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. *British Journal of Dermatology*. 1996 Jun. Vol. 134. Suppl 46. P. 33–36; discussion 40. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb15658.x.
31. Criado P. R., Careta M. F., Valente N. Y., Martins J. E., Rivitti E. A., Spina R., Belda W. Jr. Extensive long-standing chromomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*: three cases with relevant improvement under voriconazole therapy. *Journal of Dermatological Treatment*. 2011 Jun. Vol. 22. No. 3. P. 167–174. DOI: 10.3109/09546630903585074.
32. Mihomo H., Sakurada A., Matsuda Y., Notsuda H., Watanabe T., Oishi H., Niikawa H., et al. Endobronchial Topical Amphotericin B Instillation for Pulmonary Chromomycosis After Lung Transplantation: A Case Report. *Transplantation Proceedings*. 2018 Apr. Vol. 50. No. 3. P. 939–942. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.12.028.
33. Queiroz-Telles F., Santos D. W. Challenges in the therapy of chromoblastomycosis. *Mycopathologia*. 2013 Jun. Vol. 175. No. 5–6. P. 477–488. DOI: 10.1007/s11046-013-9648-x.
34. Kuttner B. J., Siegle R. J. Treatment of chromomycosis with a CO₂ laser. *Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*. 1986 Sep. Vol. 12. No. 9. P. 965–968. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1986.tb02138.x.
35. Tamura K., Matsuyama T., Yahagi E., Kojima T., Akasaka E., Kondo A., et al. A case of chromomycosis treated by surgical therapy combined with preceded oral administration of terbinafine to reduce the size of the lesion. *Tokai Journal of the Experimental and Clinical Medicine*. 2012 Apr. Vol. 37. No. 1. P. 6–10.
36. Castro L. G., Pimentel E. R., Lacaz C. S. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: 15 years' experience. *International Journal of Dermatology*. 2003 May. Vol. 42. No. 5. P. 408–412. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2003.01532.x.
37. Hiruma M., Kawada A., Yoshida M., Kouya M. Hyperthermic treatment of chromomycosis with disposable chemical pocket warmers. Report of a successfully treated case, with a review of the literature. *Mycopathologia*. 1993 May. Vol. 122. No. 2. P. 107–114. DOI: 10.1007/BF01103608.
38. Belda W. Jr., Criado P. R., Passero L. F. D. Successful treatment of chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* using imiquimod. *Journal of Dermatology*. 2020 Apr. Vol. 47. No. 4. P. 409–412. DOI: 10.1111/1346-8138.15225.
39. Минскер О. Б., Плахотная Г. А., Москвская М. А., Шаповалова Г. В. Способ лечения хромомикоза. Авторское свидетельство SU 1090391 A1, 07.05.1984. Заявка № 3459627 от 30.06.1982. Minsker O. B., Plakhotnaya G. A., Moskovskaya M. A., Shapovalova G. V. Method for the treatment of chromomycosis. Copyright certificate SU 1090391 A1, 05/07/1984. Application No. 3459627, 06/30/1982.

Статья поступила / Received 22.09.21
Получена после рецензирования / Revised 27.09.21
Принята в печать / Accepted 04.10.21

Сведения об авторе

Яковлев Алексей Борисович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: ale64080530@yandex.ru. eLibrary SPIN: 1309-4668. ORCID: 0000-0001-7073-9511

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

Для переписки: Яковлев Алексей Борисович, E-mail: ale64080530@yandex.ru

About author

Yakovlev Alexey B., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: ale64080530@yandex.ru. eLibrary SPIN: 1309-4668. ORCID: 0000-0001-7073-9511

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

For correspondence: Yakovlev Alexey B., E-mail: ale64080530@yandex.ru

Для цитирования: Яковлев А. Б. Хромомикоз: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский алфавит*. 2021; (27): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-13-19>

For citation: Yakovlev A. B. Chromomycosis: literature review and clinical case. *Medical alphabet*. 2021; (27): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-13-19>



Качество жизни женщины в современном мире: факторы и тренды

На Евразийском женском форуме в Санкт-Петербурге состоялась сессия «Роль здоровья и красоты в повышении качества жизни женщин». Участники обсудили комплекс мер, которые позволяют сохранять хорошее самочувствие и уверенность в себе, что ведет к успеху во всех сферах и, как следствие, повышает качество жизни женщин.

Главный внештатный специалист – пластический хирург Минздрава РФ, заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ Наталья Мантурова обратила внимание на важный аспект общего здоровья – психологическое состояние.

«Здоровье женщины – это ее образ жизни. Многие под словом „здоровье“ понимают лишь физическое состо-

яние, но психологическое здоровье человека является не менее важной составляющей. Женское восприятие жизни в силу высокой эмоциональности отличается от более рационального мужского. Это накладывает отпечаток на все стороны жизни женщины, в том числе и на здоровье. Тело отражает все, что происходит в сознании», – отметила Наталья Мантурова.

Исследования подтвердили снижение фактического биологического возраста женщин при проведении профессиональных эстетических процедур. Однако, помимо этого, нам необходимо самостоятельно применять общие принципы ответственного подхода к себе. Речь об отказе от вредных привычек и приверженности здоровому образу жизни, сохранении физической формы и интеллектуальной активности, стремлении к психологическому равновесию и позитивной оценке событий.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать для оценки качества жизни физические и психологические критерии, а также такие показатели, как уровень независимости, жизнь в обществе, духовность и состояние окружающей среды.

Интересно, что тема окружающей среды ныне выходит на первый план во многих направлениях жизни, включая косметическую продукцию и бытовую химию.

Такие параметры оценки качества жизни, как уровень независимости и жизнь в обществе, включают и доступ к актуальной информации. Современные женщины стремятся узнавать о медицине, косметологии, психологии и других направлениях из первых рук и хотят быть уверены, что получают качественные услуги. Поэтому сегодня особенно важно создавать информационные проекты, форумы и дискуссионные клубы, которые могут объединить экспертов из самых разных областей.

Применение изотретиноина при среднетяжелых и тяжелых формах акне: актуальные рекомендации

А. С. Круглова¹, Н. В. Грязева¹, Е. В. Сидоренко²

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

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о патогенезе акне, механизмах выбора терапии, тактике назначения изотретиноина и дальнейшего ведения пациентов. Даны ответы на важные вопросы, касающиеся назначения адекватной суточной дозы и обязательности набора суммарной дозы, безопасности препаратов, содержащих изотретиноин. Кроме того, обсуждается возможность назначения препаратов на основе витамина А (ретинола пальмитата) в больших дозах у пациентов с акне и связанные с этим нежелательные реакции. Статья иллюстрирована тремя клиническими примерами пациентов с диагнозом «акне» с описанием тактики ведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, изотретиноин, адапален, витамин А, эффективность, профиль безопасности, Сотрет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Isotretinoin for moderate to severe acne: current recommendations

L. S. Kruglova¹, N. V. Gryazeva¹, E. V. Sidorenko²

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

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

This article presents data on the pathogenesis of acne, the mechanisms of choosing therapy, the tactics of prescribing isotretinoin and further management of patients. Answers are given to important questions concerning the appointment of an adequate daily dose and the obligation to set of cumulative dose concerning the mandatory, the safety of drugs containing isotretinoin. In addition, the possibility of prescribing drugs based on vitamin A (retinol palmitate) in large doses in patients with acne and related adverse reactions is being discussed. The article is illustrated with three clinical examples of patients diagnosed with acne with a description of management tactics.

KEY WORDS: acne, isotretinoin, adapalene, vitamin A, efficacy, safety profile, Sotret.

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

Актуальность исследования

Научные достижения постоянно расширяют наши знания о патогенезе акне и вносят вклад в усовершенствование методов лечения, что отражается на клинической практике в плане тактики ведения пациентов в соответствии с требованиями современных стандартов.

Акне рассматривается как хроническое воспалительное заболевание кожи, которое встречается у 85 % подростков и около 20 % взрослых в возрасте до 40 лет [1]. Клиническая картина акне представлена типичными элементами, такими как открытые и закрытые комедоны, папулы, пустулы, узелки и кисты. Процесс чаще локализуется на лице, в тяжелых случаях могут отмечаться высыпания на туловище. Эволюция воспалительных элементов может протекать с формированием симптомов постакне (поствоспалительная гиперпигментация, рубцы).

Патогенез является многофакторным, включая гормональное влияние андрогенов наряду с избыточной выработкой кожного сала, нарушенной кератинизацией, воспалением и стимуляцией врожденной иммунной системы несколькими путями, включая гиперколонизацию бактериями *C. acnes* [2, 3].

Выбор метода терапии зависит от степени тяжести, эффективности предыдущего лечения и качества жизни пациентов. Тяжелые формы акне и среднетяжелые при неэффективности топической терапии подразумевают

назначение системной терапии. В последние годы изменилось отношение к целесообразности назначения системных антибиотиков при акне, особенно длительными курсами. Актуальные клинические рекомендации указывают, что ни местные, ни системные антибиотики не должны использоваться в качестве монотерапии для лечения акне [4, 5]. А проблема антибиотикорезистентности ограничивает их применение при акне [6]. В настоящее время существует множество методов терапии акне без использования антибиотиков с доказанной эффективностью и для врачей-клиницистов целесообразно выбирать тактику для лечения данного заболевания с наименьшим использованием антибиотиков [4]. Субантимикробная доза доксициклина (40 мг) используется при лечении акне ввиду его противовоспалительных свойств, но данный метод не был подробно изучен в отношении возможных последствий развития устойчивости к антибиотикам [7], в то же время данная дозировка не зарегистрирована в Российской Федерации.

Таким образом, пероральный изотретиноин должен выступать терапией первой линии тяжелых форм акне (узловатое, кистозное и конглобатное), а также в клинических ситуациях, когда возникают рецидивы и отмечается неэффективность топической терапии [8]. Совсем недавно спектр использования перорального изотретиноина был расширен

и теперь включает умеренные воспалительные акне, после которых образуются рубцы, или если пациент испытывает выраженный психологический дискомфорт (табл. 1).

Изотретиноин – высокоэффективное средство лечения тяжелых форм акне, при этом для достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг препарат принимают в суточной дозе 0,5–1,0 мг/кг в течение не менее 6 месяцев [9]. Лечение пероральным изотретиноином должно продолжаться до полного очищения кожи. Необходимо помнить, что задержка назначения адекватного лечения при тяжелых акне может привести к формированию рубцов, что будет влиять на качество жизни. Поэтому своевременное назначение адекватной терапии, в случаях тяжелых акне – это изотретиноин, – важный аспект удовлетворенности терапии пациентами.

Ж. Тап и соавт. провели систематический поиск литературы, чтобы оценить доказательства, подтверждающие эффективную кумулятивную дозу изотретиноина [10]. Авторы сообщили, что кумулятивная доза основана на данных исследований, которые не были предназначены для оценки роли кумулятивной дозы в частоте рецидивов, так как касались применения изотретиноина при различных степенях тяжести акне и формах заболевания (например, эксфолиированные акне). Однако прослеживается корреляция с низкой дозировкой и частотой рецидивов при тяжелых формах. Проведено масштабное исследование сравнения клинической эффективности и противорецидивной активности низкой (0,1 мг/кг), средней (0,5 мг/кг) и высокой (1,0 мг/кг) суточной дозы системного изотретиноина. Было установлено, что, независимо от дозы, у большинства пациентов регистрируется выраженный клинический эффект в период 12–20 недель лечения. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение последующих 18 месяцев после окончания курса, в результате которых была констатирована прямая корреляционная зависимость необходимости повторного проведения курса терапии изотретиноином от суточной дозы. Самая низкая потребность в повторном лечении была отмечена у пациентов, принимавших изотретиноин в дозе 1 мг/кг в сутки [11].

По данным С. С. Zouboulis и соавт. [12], к факторам риска рецидива акне после терапии системным изотретиноином относятся: низкая суточная доза СИ (0,1–0,2 мг/кг в сутки), отсутствие достижения кумулятивной дозы менее 120 мг/кг, поликистоз яичников, низкокалорийная диета. Обзор литературы позволил выделить ряд факторов риска рецидива после терапии тяжелых акне (табл. 2).

Почему важно набирать кумулятивную дозу

Таким образом, данные литературы показывают, что одними из факторов риска заболевания при тяжелых формах после курса системного изотретиноина могут быть нарушения режима приема препарата и его недостаточная дозировка. В исследованиях прошлого столетия было показано, что низкая дозировка изотретиноина приводит к недостаточному подавлению активности сальной железы и, как следствие, после окончания лечения акне могут появиться вновь [17]. Наблюдение за 1411 пациентами (15 исследований) в течение 10 лет показало, что при различных режимах суточного дози-

Таблица 1
Показания для назначения системного изотретиноина

Тяжелые узеловато-кистозные акне
Узловые высыпания от средней до тяжелой степени тяжести
Тяжелые папулопустулезные акне
Недостаточный эффект на предыдущее лечение
Склонность к образованию рубцов
Рецидив после прекращения терапии
Пациенты, испытывающие выраженный психологический стресс

Таблица 2
Факторы риска рецидива после терапии тяжелых акне [13–16]

Семейный анамнез выраженной себореи и акне
Мужской пол
Раннее начало процесса
Гиперсеборея
Наличие поражений на коже спины и туловища
Преобладание макрокомедонов
Наличие гормональных дисфункций у женщин
Влияние внешних факторов, урбанистического образа жизни
Недостаточная дозировка системного изотретиноина
Неправильный режим приема системного изотретиноина

рования оптимальной кумулятивной дозой не только достижения ремиссии, но и профилактики рецидива является 120–150 мг/кг [18]. Это объясняется тем, что при данной дозировке происходит значимое уменьшение сальной железы (рис. 1).

Эффективность изотретиноина, как показывают практика и анализ литературы, составляет до 80–95 %, при этом результат лечения – это полный регресс высыпаний. По данным ряда авторов, после лечения изотретиноином в средней дозе 0,5 мг/кг в сутки полное излечение достигается у 70 % больных тяжелыми акне [19]. Риск возникновения рецидива тяжелых акне в 8,2 раза выше у пациентов, принявших кумулятивную дозу менее 100 мг/кг, чем у тех, кто принял более 100 мг/кг, а у 16–23 % таких пациентов может потребоваться дополнительная терапия [1, 20, 21].

Профиль безопасности применения системного изотретиноина

Изотретиноин является физиологически активным метаболитом витамина А (ретинола). Профиль безопасности изотретиноина хорошо изучен и в многочисленных исследованиях, и в его применении уже не один десяток лет в широкой клинической практике. Стандартный курс лечения изотретиноином акне средней и тяжелой степени, как правило, хорошо переносится и обладает благоприятным профилем безопасности. Нежелательные реакции со стороны кожи (ксероз) и слизистых оболочек (хейлит) возникают часто, являются обратимыми, хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата. Ксероз, трещины и экзема – частые нежелательные реакции, связанные с нарушением барьерной функции кожи, обусловленной дисбалансом между потерей и сохранением влаги, а также потерей антиоксидантного барьера. Происходит потеря контакта между десмосома-

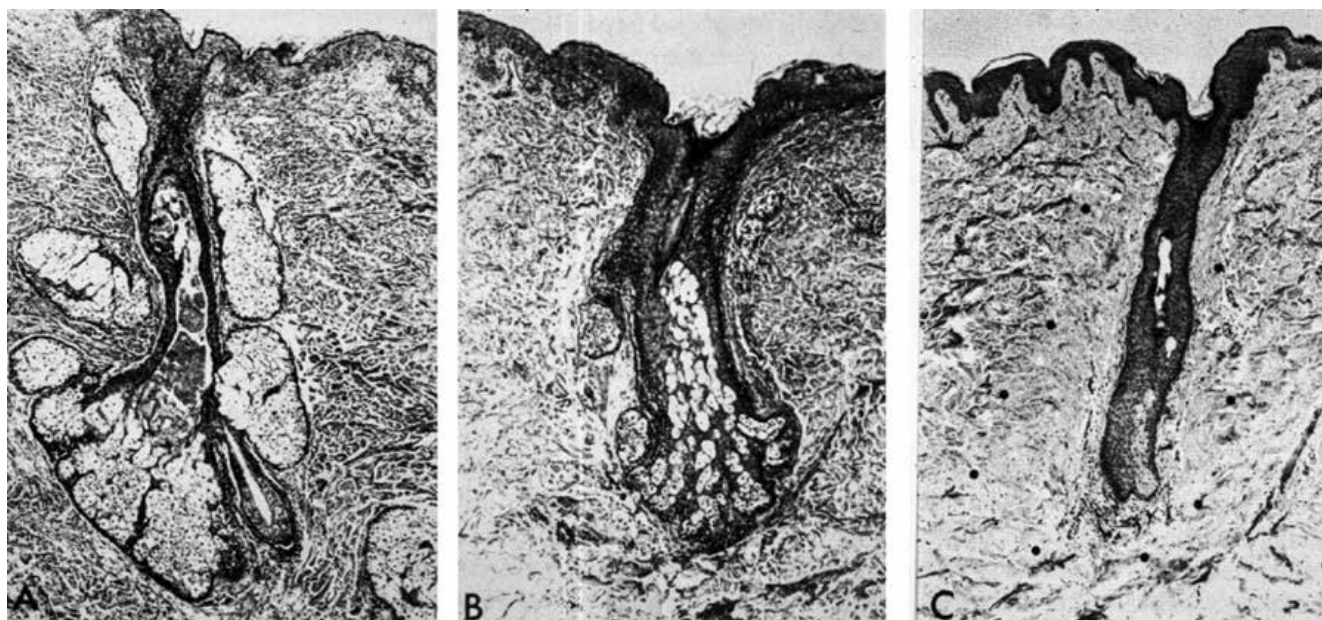


Рисунок 1. Сальная железа в начале лечения, спустя 20 недель лечения, при кумулятивной дозе 120–150 мг/кг [17].

ми и уменьшение количества тонофибрилл. Корнеоциты легко отделяются от наружной части рогового слоя, что объясняет шелушение, которое отмечается у пациентов.

Во время лечения могут наблюдаться общие нежелательные реакции: головная боль, усталость и зрительные расстройства, включая нарушения зрения в ночное время, кератит и помутнение роговицы, которые являются дозозависимыми. Редко отмечаются клинически незначимые отклонения при лабораторных исследованиях, не требующие отмены препарата. Однако необходимо определять исходные показатели функции печени и ли-

пидного обмена, а затем повторить их через 4–6 недель, в дальнейшем – каждые 3 месяца. Два эффективных метода контрацепции (барьерные средства + комбинированные оральные контрацептивы) должны использоваться как минимум в течение одного месяца до начала лечения изотретиноином, во время всего курса и в течение одного месяца после прекращения терапии. Рекомендации по приему системного изотретиноина представлены в *таблице 3*.

У некоторых пациентов отмечается ухудшение кожного процесса в первый месяц лечения.

Таблица 3
Рекомендации по приему системного изотретиноина

Подробный анамнез	Сопутствующая соматическая патология Прием препаратов, витаминов, БАДов (могут содержать витамин А) Если назначался изотретиноин, каковы были доза и длительность применения?
Обследование	Липидный профиль (триглицериды, холестерин, ЛПВП, ЛПНП) Печеночные ферменты (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза)
Информирование пациентов	Прогнозируемые побочные эффекты и их коррекция Обязательная контрацепция (подписание информированного согласия) Соблюдение дозы, режима и длительности применения препарата
Улучшение переносимости терапии	Разделение суточной дозы системного изотретиноина на два приема (утро и вечер) На протяжении 1 месяца приема (в среднем 2–4 недели) назначение системного кортикостероида в низкой дозе (10–20 мг в преднизолоновых единицах) Возможно назначение дозы 0,2–0,3 мг/кг на месяц приема с последующим повышением дозы до 0,5–1,0 мг/кг
Сроки терапии, ожидаемый результат	Длительность курса терапии не менее 24 недель
Сопроводительная терапия	Использование специализированной дерматокосметики (бережное очищение, увлажнение, фотозащита) Глазные капли и гели особенно полезны для пациентов, которые носят контактные линзы или живут в районах с высоким уровнем загрязнения воздуха. Также следует носить солнцезащитные очки
Диета	Исключить из рациона жирную рыбу, продукты, содержащие витамин А Соблюдение диеты, ассоциированной с акне (исключение легкоусвояемых углеводов)
Косметологические процедуры	Не рекомендуется проведение механической дермabrasии и абляционного лазера 6 месяцев после окончания приема Аппаратные (неабляционные) и инъекционные методы можно проводить во время курса
Эпиляция	Предпочтительнее использовать холодный воск или бритву Удаление волос с помощью интенсивного импульсного света (IPL) и неодимового лазера нужно проводить с осторожностью
Профилактика рецидива	После курса изотретиноина целесообразно проведение поддерживающей терапии (адапален, азелаиновая кислота)
Профилактика постакне	Адекватная степени тяжести терапия акне



Рисунок 2. Пациент Р. Акне тяжелой степени тяжести (узловатое): до терапии препаратом Сотрет и через 5 месяцев приема препарата.

Несмотря на данные рекомендации по применению изотретиноина в клинической практике, мы сталкиваемся с назначениями врачами витамина А для лечения пациентов с акне. Аргументация данной позиции, что витамин А более безопасный, чем изотретиноин. Однако, как показывает обзор литературы, прием витамина А в больших дозах приводит к развитию печеночной недостаточности с исходом в фиброз, остеопорозу, также предполагается негативное влияние на почки и легкие [22, 23]. Помимо этого, нельзя сравнивать эффективность изотретиноина и витамина А при акне, эффективность последнего весьма сомнительна.

В настоящее время обнаружен новый механизм развития нежелательных реакций при приеме витамина А, а именно ингибирование UDP-глюкуронизилтрансфераз, которые являются основными ферментами метаболизма лекарств II фазы, ответственными за метаболическое устранение глюкуронизации многих ксенобиотиков (например, клинических препаратов, трав, загрязняющих веществ и т.д.) и эндогенных веществ (например, билирубина, эстрогена, желчных кислот и т.д.). Таким образом, вещества в организме не метаболизируются и оказывают токсическое действие [24]. Следовательно, целесообразность назначения витамина А при акне вызывает большие сомнения, и для лечения нельзя им заменять прием изотретиноина.

Противорецидивная терапия после курса изотретиноина

Несмотря на высокую эффективность системного изотретиноина, актуальным остается вопрос рецидивов заболевания и возможности их профилактики. Согласно современным рекомендациям топический адапален может быть препаратом выбора для поддерживающего лечения после курса системным изотретиноином [25, 26].

Адапален – метаболит ретиноида, обладает комедонолитическим и противовоспалительным действием, нормализует процессы кератинизации и эпидермальной дифференцировки. Механизм действия адапалена основан на взаимодействии со специфическими γ -рецепторами эпидермальных клеток кожи. В результате действия адапалена происходит снижение сцепленности эпителиальных клеток в устье сально-волосяного фолликула и уменьшение образования микрокомедо-

нов. Адапален оказывает противовоспалительное действие *in vitro* и *in vivo*, воздействуя на факторы воспаления путем ингибирования миграции лейкоцитов в очаге воспаления и метаболизма арахидоновой кислоты.

Клинический пример 1

Пациент Р., 16 лет. Болеет акне с 13 лет. Получал терапию системными антибиотиками (длительные многократные курсы), топическими препаратами, использовал спиртовые болтушки без выраженного долгосрочного эффекта. При последнем обращении был назначен витамин А (ретинола пальмитат) в дозе 200 000 МЕ в сутки. На третьи сутки приема витамина А появились боль в правом подреберье, желтушность склер, выраженная сухость кожи и слизистых, ухудшение течения акне. В биохимическом анализе крови повышены печеночные трансаминазы, щелочная фосфатаза.

На приеме: акне тяжелой степени тяжести, выраженный ксероз кожных покровов, хейлит, желтушность склер. Пациенту был отменен витамин А, проведена детоксикационная терапия. После отмывочного периода через месяц был назначен изотретиноин (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг в сутки, через месяц приема после контроля биохимического анализа крови суточная доза была повышена до 0,7 мг/кг в сутки до достижения кумулятивной дозы 150 мг/кг. Через 6 месяцев приема была достигнута клиническая ремиссия, препарат отменен и пациент переведен на поддерживающую терапию топическим ретиноидом – крем с 0,1 %-ным адапаленом (Адаклин) на протяжении 6 месяцев. Наблюдение в течение 12 месяцев показало отсутствие рецидива.

Клинический пример 2

Пациентка А., 18 лет. Болеет акне в течение 7 лет. Неоднократно получала курсы топической терапии, контрацептивы с незначительным временным эффектом. Диагноз: акне папуло-пустулезное среднетяжелой степени тяжести. Учитывая рецидивирующее течение заболевания, отсутствие ремиссии, был назначен изотретиноин (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг в сутки на протяжении 6 месяцев с достижением кумулятивной дозы 120 мг/кг. После отмены препарата – поддерживающая терапия адапаленом (Адаклин) на протяжении 12 месяцев. Наблюдение в течение 12 месяцев показало отсутствие рецидива.



Рисунок 3. Пациентка А. Акне среднетяжелой степени тяжести: до терапии препаратом Сотрет и через 3 и 6 месяцев приема препарата.

Клинический пример 3

Пациентка С., 21 год. После посещения косметолога и механической чистки лица по поводу комедонов отметила появление элементов акне, которые не купировались топической терапией. Диагноз на момент обращения: тяжелая степень тяжести акне (конглобатное акне). Учитывая тяжесть процесса, резко наступившее обострение, был назначен изотретиноин (Сотрет) в дозе 0,7 мг/кг в сутки и дексаметазон в дозе 1,5 мг в сутки – первый месяц терапии, затем кортикостероид был отменен и пациентка продолжила прием изотретиноина в дозе 0,7 мг/кг в сутки на протяжении 8 месяцев до достижения кумулятивной дозы 150 мг/кг. После окончания основного курса терапии системным изотретиноином и достижения клинического эффекта (отсутствие новых воспалительных элементов) рекомендована поддерживающая терапия адапаленом (Адаклин) на протяжении 12 месяцев. Наблюдение в течение 12 месяцев показало отсутствие рецидива.

Заключение

На сегодняшний день основные вопросы применения изотретиноина при акне касаются расширения показаний для его применения (легкие формы, эксфолиированные акне), дозировок (суточные или кумулятивные дозы) и длительности приема, а также тактики ведения пациентов после

окончания курса терапии в свете предотвращения рецидивов заболевания. Собственный опыт показывает, что при тяжелых и среднетяжелых акне препаратом выбора является изотретиноин. В таких случаях практическим врачам следует придерживаться стандартного режима дозирования и длительности приема препарата, что снижает риски рецидива заболевания. Еще одним обсуждаемым вопросом является целесообразность применения поддерживающей терапии после основного курса системного ретиноида.

Проведенные наблюдательные исследования показали эффективность применения топического ретиноида адапалена после окончания курса изотретиноина в отношении снижения риска рецидива заболевания. При этом целесообразно длительное применение адапалена – ежедневно на протяжении 6–12 месяцев.

Список литературы / References

1. Gollnick H. Acne and related disorders. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer H, Oh W, Stapleton FB, Whitley RJ, eds. Textbook of Clinical Pediatrics. Berlin: Springer; 2012: 1447–1466.
2. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol. 2009; 60: S1–S50.
3. Paugam C, Corvee S, Saint-Jean M, et al. Propionibacterium acnés phylotypes and acne severity: an observational prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31: e398–e399.
4. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick FI, et al. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. Eur J Dermatol. 2014; 24: 330–334.
5. Thiboutot D, Dreno B, Gollnick FI, et al. A call to limit antibiotic use in acne. Journal of drugs in dermatology: JDD. 2013; 12: 1331–1332.



Рисунок 4. Пациентка С. Акне тяжелой степени тяжести: до терапии препаратом Сотрет и через 4 и 8 месяцев приема препарата.

Клинические фенотипы красного плоского лишая и транснозологические психосоматические коморбидные состояния

Е. С. Снарская, И. Ю. Дороженко, М. В. Михайлова

Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты проспективного клинического исследования фенотипических вариантов красного плоского лишая на выборке 120 пациентов, при которых кожный зуд выступает в качестве ведущего нозогенного фактора в развитии расстройств адаптации депрессивного, невротического, ипохондрического круга. Изучение ассоциированных с фенотипическими проявлениями красного плоского лишая коморбидных психосоматических расстройств является актуальной проблемой как в связи с тяжело протекающими формами заболевания, включающими мучительный зуд, локализацию высыпаний на открытых участках тела, в области половых органов, слизистой полости рта и риск злокачественной трансформации очагов поражения, так и опосредованными нарушениями комплаенса на этапе терапии и в процессе реабилитации. Внедрение в клиническую практику комплексного междисциплинарного подхода способствует оптимизации терапии кожного заболевания и повышению качества жизни пациентов с коморбидной психосоматической патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: красный плоский лишай, клинические фенотипы, транснозологическая коморбидность, психосоматические расстройства, нозогенные реакции, депрессии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Clinical phenotypes of lichen planus and transnosological psychosomatic comorbid states

E. S. Snarskaya, I. Yu. Dorozhenok, M. V. Mikhailova

Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

A sample of 120 patients with lichen planus presents the results of a prospective clinical study of phenotypic variants of dermatosis, in which itching acts as a leading nosogenic factor in the development of adjustment disorders of the depressive, neurotic, hypochondriac circle. The study of comorbid psychosomatic disorders associated with phenotypic manifestations of lichen planus is an urgent problem both in connection with severe forms of the disease, including excruciating itching, localization of rashes in open areas of the body, in the genital area, oral mucosa and the risk of malignant transformation of lesions, so and mediated violations of compliance at the stage of therapy and in the process of rehabilitation. The introduction of an integrated interdisciplinary approach into clinical practice contributes to the optimization of therapy for skin disease and an improvement in the quality of life of patients with comorbid psychosomatic pathology.

KEY WORDS: lichen planus, phenotypes, transnosological comorbidity, psychosomatic disorders, nosogenic reactions, depression.

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

Financing. The study was not sponsored.

Психосоматические аспекты манифестации красного плоского лишая являются актуальной психодерматологической проблемой как в связи с наличием целого ряда нозогенных факторов (тяжело протекающие формы заболевания; мучительный зуд; локализация высыпаний на открытых участках тела, в области половых органов, слизистой полости рта; возможность злокачественной трансформации очагов поражения), так и в связи с нередкой стрессогенной (психогенной) обусловленностью манифестации и экзацербации дерматоза, а также наличием транснозологической коморбидности с аффективными заболеваниями [1, 2, 3, 4]. Красный плоский лишай (КПЛ, *lichen planus*, плоский лишай) – заболевание с подострым или хроническим течением, поражающее кожу и слизистые оболочки, клинически характеризующееся высыпанием мономорфных зудящих папулезных элементов. Классические эфлоресценции на коже больных представлены плоскими, фиолетовыми,

полигональными, зудящими папулами и бляшками, что соответствует клиническому правилу шести P: planar, purple, polygonal, pruritic, papules, plaques [5, 6].

Проведение настоящего исследования продиктовано необходимостью комплексного изучения различных клинических вариантов КПЛ с целью разработки более эффективных способов диагностики и лечения в рамках современной концепции психосоматической медицины.

Цель работы: изучение клинических особенностей фенотипических вариантов КПЛ и их ассоциации с коморбидными психосоматическими расстройствами.

Материал и методы исследования

В рамках проспективного клинического исследования, проходившего с 2019 по 2021 год, обследовано 120 пациентов с установленным диагнозом «красный плоский лишай»,

находящихся на стационарном и амбулаторно-поликлиническом лечении в клинике кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова. Гендерный состав исследуемой группы пациентов включал 77 женщин и 43 мужчины, средний возраст которых составил $47,6 \pm 5,2$ года.



Методы исследования

Клинико-дерматологический, психопатологический, клинико-психологический, клинико-катамнестический, статистический (вариационный и непараметрический). Катамнестический период составлял от 6 месяцев до 2 лет.

Оценка степени тяжести и распространенности поражений кожного покрова проводилась с использованием современного индекса оценки распространенности и тяжести красного плоского лишая в клинической практике (ИРТПЛ) (lichen planus area and severity index, LPASI), предложенного проф. А. В. Самцовым в 2020 году [7].

Формула для расчета индекса:

$$LPASI = (0,2 \times A) + (2 \times B) + (5 \times C) + D,$$

где A – площадь поражения кожи в процентах (вычисляется согласно правилу: площадь ладони пациента равна 1% площади всей поверхности тела); B – выраженность клинических проявлений на коже (оценивается в баллах от 0 до 4 для каждой из четырех групп клинических признаков); C – выраженность клинических проявлений на слизистой оболочке полости рта (оценивается в баллах от 0 до 4, учитываются только высыпания в виде эрозий и язв); D – выраженность субъективных ощущений (оценивается самим пациентом в баллах, при этом 0 – отсутствие симптомов боли или зуда, 10 – максимальная выраженность симптомов в виде нестерпимой боли или мучительного зуда).

Поправочные коэффициенты: для распространенности высыпаний – 0,2; для поражений кожи – 2,0; для эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки – 5,0; для субъективных ощущений – 1,0. Индекс может принимать значения от 0 до 82. Чем выше значение, тем тяжелее протекает дерматоз и тем сильнее он влияет на качество жизни пациента.

Диапазоны значений LPASI (ИРТПЛ):

- от 0 до 10 баллов – легкая степень тяжести;
- от 10 до 20 баллов – средняя степень;
- от 20 до 82 баллов – тяжелое течение заболевания.

Клинико-морфологическая оценка тяжести, активности, распространенности КПЛ слизистой оболочки полости рта проводилась в соответствии со шкалой клинической оценки тяжести красного плоского лишая в полости рта. (табл. 1, 2) [8].

Таблица 1
Шкала клинической оценки тяжести поражения
КПЛ слизистой полости [8]

Анатомический участок	Площадь поражения, %	Баллы
Слизистая щек		
Правая	< 50	1
	> 50	2
Левая	< 50	1
	> 50	2
Язык		
Задняя поверхность	< 50	1
	> 50	2
Передняя поверхность	< 50	1
	> 50	2
Губы		
Верхняя	Не поражена	0
	Поражена	1
Нижняя	Не поражена	0
	Поражена	1
Десна	Не поражена	0
	Поражена	1
Нёбо	Не поражено	0
	Поражено	1
Максимальное количество баллов		12

Таблица 2
Интерпретация результатов балльной оценки [8]

Сумма баллов	Градация	Степень тяжести	Описание
1–3	I	Легкая	Бессимптомное течение
4–6	II	Умеренная	Типичные проявления I–II степени тяжести
7–12	III	Тяжелая	Эрозивные очаги любой степени тяжести

Оценка степени выраженности психосоматических расстройств проводилась нами на основании подсчета индекса коморбидности (Index of Coexistent Disease, ICED) [9]. Индекс сосуществующих болезней ICED был первоначально разработан в 1993 году S. Greenfield для оценки полиморбидности больных злокачественными новообразованиями, а в последующем нашел применение и у других категорий пациентов. Данный метод удобен для расчета продолжительности пребывания в стационаре и риска повторной госпитализации больного после проведенного хирургического вмешательства. Для анализа полиморбидности шкала ICED предлагает оценивать состояние пациента отдельно по двум характеристикам: физиологической и функциональной. Физиологическая характеристика включает 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых оценивается по 4-балльной шкале, где 0 – это отсутствие болезни, а 3 – ее тяжелая форма. Функциональная характеристика определяет влияние сопутствующих заболеваний на физическое состояние пациента и оценивает 11 физических функций по 3-балльной шкале (табл. 3, 4) [9].

Полученные данные обрабатывались с помощью методов математической статистики (лицензионных статистических пакетов SPSS 13.0, Statistica 7.0.); точного двухстороннего теста Фишера, достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Таблица 3
Индекс коморбидности (развернутый вариант) ICED [9]

Индекс тяжести заболевания	Индекс тяжести функционального расстройства	Индекс коморбидности
0	Не применяется	0 (норма)
1 или 2	0	1 (легкая степень)
1 или 2	1	2 (умеренная степень)
3	0 или 1	3 (тяжелая степень)
1, 2 или 3	2	3 (тяжелая степень)

Таблица 4
Индекс коморбидности (краткий вариант) ICED [9]

Функциональные расстройства	Индекс коморбидности
Умеренная или тяжелая, несмотря на терапию	3
Тяжелое расстройство	3
Расстройства от легкой до умеренной степени	2
Заболевание контролируемое, без грубых функциональных ограничений	1

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ КПЛ

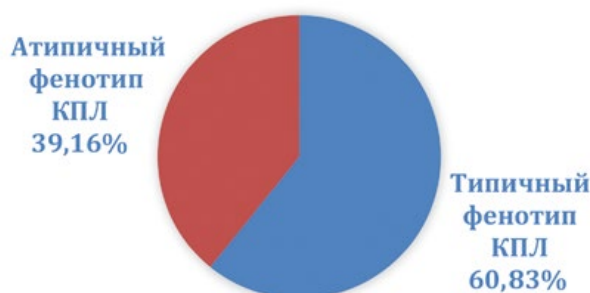


Рисунок 1. Фенотипические варианты КПЛ.



Рисунок 2. Коморбидная психическая патология у пациентов исследуемой группы.

Результаты исследования

При анализе структуры фенотипических вариантов КПЛ у пациентов, вошедших в исследование ($n = 120$), нами установлено, что *типичная папулезная* форма дерматоза встречалась в 73 случаях, что составило 60,83 %, при этом *атипичные* варианты КПЛ были диагностированы в 47 случаях, что составило 39,16 %. Обращает на себя внимание, что в 89 (74,16 %) случаях дерматоз носил распространенный характер и распространялся в том числе на слизистые оболочки ротовой полости и (или) зону гениталий. При анализе фенотипических вариантов типичной формы дерматоза ($n = 73$) нами выявлено, что изолированное поражение слизистой полости рта и красной каймы губы встречалось в 51 случае, составляя 69,80 %. Изолированные поражения генитальной зоны выявлены нами в 10 случаях, что составило 13,69 %. Кроме того, в 12 случаях нами выявлены сочетанные гингивально-генитальные поражения, которые составили 16,40 % случаев.

При клинико-морфологическом анализе атипичных вариантов ($n = 47$) изолированное поражение слизистой оболочки полости рта и красной каймы губы отмечено в 28 (59,50 %) случаях, поражение генитальной области наблюдалось в 11 (23,40 %) случаях, при этом сочетанные поражения слизистой рта и половых органов были выявлены в 8 (17,02 %) случаях (рис. 1) (табл. 5).

При изучении коморбидной психической патологии нами были выявлены нозогенные психосоматические расстройства, а также ассоциированные с депрессивными нозогениями эндогенные аффективные фазы (рис. 2).

Депрессивные нозогенные реакции нами выявлены в 55 (45,8 %) случаях среди пациентов как с типичными, так и атипичными фенотипами КПЛ. Степень выраженности депрессивных нарушений (гипотимия, плаксивость, раздражительность, инсомния, явления соматопсихической гиперестезии) коррелировала с обширной площадью поражения кожи и слизистых, высоким LPASI, соответствующему 40 баллам, и индексу коморбидности ICED 3 балла, что свидетельствует о выраженной социальной дезадаптации пациентов. По мере регресса кожного процесса отмечалась и постепенная редукция депрессивной симптоматики (рис. 3 а, б, в, г).

Пример расчета индекса: $LPASI = (0,2 \times 30) + (2 \times 3) + (5 \times 4) + 8 = 40$ баллов – тяжелая степень. Высыпания (папулы – 3 балла), эрозии в полости рта и половых органах (4 балла), сильный зуд (8 баллов, по субъективной оценке).

В 5 (4,2 %) случаях КПЛ манифестировал, наряду с депрессивной нозогенной реакцией, на фоне коморбидного аффективного расстройства – монополярной рекуррентной депрессии по типу двойной депрессии: подавленность, тоска, тревога, раздражительность, мысли о бесперспективности, суточный ритм с ухудшением самочувствия в утренние часы, нарушения сна, навязчивые размышления о каждом заболевании в контексте собственной неполноценности. По мере

Таблица 5

Клинические особенности фенотипических вариантов красного плоского лишая

Клиническая форма КПЛ	Количество случаев, n / %	Поражение слизистой полости рта, n / %	Поражение слизистой половых органов, n / %	Сочетанные генитально-гингивальные поражения, n / %
Типичная форма	73 / 60,83	51 / 69,80	10 / 13,69	12 / 16,40
Атипичная форма	47 / 39,16	28 / 59,50	11 / 23,40	8 / 17,02
- гипертрофическая	17	15	2	2
- атрофическая	8	5	2	3
- пемфигоидная	5	3	5	3
- пигментная	7	4	2	–
- фолликулярная	3	1	–	–
- эритематозная	2	–	–	–
- гиперкератотическая	5	–	–	–



Рисунок 3. Пациентка М., 48 лет. Красный плоский лишай, тяжелая степень тяжести, выраженный зуд, депрессивная нозогенная реакция, LPASI = 40 баллов: а) распространенные высыпания по коже туловища (30% поверхности тела); б) эрозивные поражения слизистой полости рта; в) папулезные высыпания КПЛ на красной кайме нижней губы; г) поражение половых органов.

угасания активности кожного процесса происходила лишь частичная редукция депрессивной симптоматики, ассоциированной непосредственно с нозогенным комплексом.

Социофобические нозогенные реакции выявлены в 46 (38,3%) случаях. Степень выраженности социофобических реакций (социальная тревога с навязчивым страхом негативной оценки, критики, обсуждения внешности окружающими и ситуационным избегающим поведением – профессиональные контакты, публичные выступления, неформальное общение) соответствовали среднему значению LPASI 20 баллов, индекс коморбидности ICED – 2 балла, что соответствовало умеренной социальной дезадаптации (рис. 4 а, б).

Пример расчета индекса LPASI

Распространение высыпаний более 10% поверхности тела, выраженность высыпаний (папулы – 3 балла, эскориации – 1 балл), умеренный зуд (7 баллов, по субъективной оценке).



Рисунок 4. Пациент К., 55 лет. Красный плоский лишай, средняя степень тяжести, LPASI = 20 баллов, социофобическая нозогенная реакция: а) распространенные высыпания в области спины; б) распространенные высыпания в области груди.



Рисунок 5. Пациентка Ж., 39 лет. Красный плоский лишай, легкая степень тяжести, нозогенные реакции с явлениями ипохондрии красоты, LPASI = 7,4 балла: а) ограниченные высыпания в области запястья правой руки; б) ограниченные высыпания в области запястья левой руки.

Расчет индекса:

$LPASI = (0,2 \times 10) + (2 \times 4) + (5 \times 0) + 5 = 20$ баллов – средняя степень тяжести.

Нозогенные реакции с явлениями ипохондрии красоты выявлены нами в 14 случаях у пациентов с ограниченными высыпаниями в косметически значимых зонах и области гениталий (11,6%). В этих случаях роль ключевого триггера приобретает не тяжесть дерматоза, как при нозогенных депрессиях, но субъективно значимая «открытая» или «интимная» локализация высыпаний. Обращает на себя внимание, что у данной группы пациентов отмечается высокий

средний показатель индекса коморбидности ICED – 3 балла, отражающего выраженную социальную дезадаптацию, что контрастирует с легкой степенью тяжести кожного процесса – LPASI составляет менее 9 баллов (рис. 5 а, б).

Пример расчета индекса LPASI

Ограниченные высыпания в области запястий (2 % поверхности тела), слабый зуд (3 балла, по субъективной оценке пациентом), выраженность высыпаний (папулы – 2 балла).

Расчет индекса:

LPASI = $(0,2 \times 2) + (2 \times 2) + (5 \times 0) + 3 = 7,4$ – легкая степень тяжести.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлены следующие клинические особенности фенотипических вариантов КПЛ, ассоциированных с коморбидными психосоматическими расстройствами. Выраженность депрессивных нозогений, выявленных у 45,8 % пациентов исследуемой группы, зависела в большей степени от распространенности и тяжести кожного процесса, что соответствовало высоким индексам LPASI и ICED. Рекуррентные депрессии (4,2 %), совпадающие с экзацербацией КПЛ, сохраняли основные свойства классической аффективной фазы, утяжеляясь за счет нозогенного комплекса. Социофобические реакции (38,3 %) и реакции с явлениями ипохондрии красоты (11,6 %), были ассоциированы с развитием дерматозов умеренной и незначительной тяжести с преимущественной локализацией на открытых участках тела.

При этом степень выраженности нозогенных депрессивных и социофобических нарушений прямо коррелирует с площадью поражения кожи и суммой баллов индексов LPASI и ICED, тогда как при нозогениях по типу ипохондрии красоты наблюдается явная диссоциация между незначительной клинической выраженностью дерматоза и выраженной социальной дезадаптацией (с высоким баллом индекса коморбидности).

Своевременная диагностика и лечение коморбидных фенотипов КПЛ нозогений и аффективных расстройств

успешно проводится в условиях дерматологического стационара (амбулатории) и требует дифференцированного подхода с назначением психотропных препаратов первого ряда для общемедицинской сети в сочетании с психотерапией, способствуя оптимизации терапии и прогноза кожного заболевания.

Список литературы / References

1. Дороженко И. Ю., Матюшенко Е. Н., Олисова О. Ю. Дистромофобия в дерматологической практике. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014; 1: 42–47.
Dorozhenko I. Yu., Matyushenko E. N., Olssova O. Yu. Dysmorphophobia in dermatological practice. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2014; 1: 42–47.
2. Jalenques I, Laron S, Almon S, Pereira B, D'Incan M, Rondepierre F. Prevalence and Odds of Signs of Depression and Anxiety in Patients with Lichen Planus: Systematic Review and Meta-analyses. Acta Derm Venereol. 2020; 100 (18): adv 00330. Published 2020 Nov 24. DOI: 10.2340/00015555-3660.
3. Koo J, Lee C. General Approach to Evaluating Psychodermatological Disorders. In: Koo J.Y.M., Lee C.S. (eds.). Psychocutaneous Medicine. New York: Marcel Dekker, Inc., 2003; 477: 1–12.
4. Смуглевич А. Б., Иванов О. Л., Львов А. Н., Дороженко И. Ю. Психодерматологические расстройства. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва. ГЭОТАР-Медцина. 2013; 406–413.
Smulevich A. B., Ivanov O. L., L'vov A. N., Dorozhenko I. Yu. Psychodermatological disorders. Dermatovenereology National Guide. Short edition. Moscow. GEOTAR-Medicine. 2013; 406–413.
5. Молочков В. А., Прокофьев А. А., Переверзева О. Э., Бобров М. А. Клинические особенности различных форм красного плоского лишая. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011; 1: 30–36.
Molochkov V. A., Prokof'ev A. A., Pereverzeva O. E., Bobrov M. A. Clinical features of the different forms of lichen ruber planus. Russian Journal of skin and venereal diseases. 2011; 1: 30–36.
6. Welz-Kubiak K, Reich A, Szepletowski J. Clinical Aspects of Itch in Lichen Planus. Acta Derm Venereol 2017; 97: 505–508. <https://doi.org/10.2340/00015555-2563>
7. Патрушев А. В., Самцов А. В., Сухарев А. В., Минченко А. А., Мамунов М. В. Новый индекс для оценки тяжести течения плоского лишая в клинической практике. Вестник дерматологии и венерологии. Том: 96 (3); 2020. С. 27–33. DOI: 10.25208/vdv1145.
Patrushev A. V., Samcov A. V., Suharev A. V., Minchenko A. A., Mamunov M. V. A new index for assessing the severity of lichen planus in clinical practice. Bulletin of Dermatology and Venereology. Volume: 96 (3); 2020. P. 27–33. DOI: 10.25208/vdv1145.
8. Адашкевич В. П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Издательство Панфилова; Бином. Лаборатория знаний. 2014. С. 16–18. ISBN 978–5–91839–043–6.
Adaskevich V. P. Diagnostic indexes in dermatology-Moscow: Panfilov Publishing House; Binom. Laboratory of knowledge. 2014. P. 16–18. ISBN 978–5–91839–043–6.
9. Rozzini R., Frisoni G. B., Ferrucci L., Barbisoni P., Sabatini T., Ranieri P., Guralnik J. M., Trabucchi M. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. Age Ageing. 2002; Jul; 31 (4): 277–285.

Статья поступила / Received 22.09.21
Получена после рецензирования / Revised 27.09.21
Принята в печать / Accepted 05.10.21

Сведения об авторах

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., проф. кафедры кожных и венерических болезней. E-mail: snarskaya-dok@mail.ru. Scopus: 8714450500. ORCID: 0000-0002-7968-7663

Дороженко Игорь Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и психосоматики. E-mail: idoro@bk.ru. Scopus: 35773056200. ORCID: 0000-0003-1613-2510

Михайлова Мариана Владимировна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней. E-mail: dermatolog003@mail.ru. ORCID: 0000-00002-7895-6630

Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Снарская Елена Сергеевна. E-mail: snarskaya-dok@mail.ru

About authors

Snarskaya Elena S., DM Sci (habil.), professor at Dept of Skin and Venereal Diseases. E-mail: snarskaya-dok@mail.ru. Scopus: 8714450500. ORCID: 0000-0002-7968-7663

Dorozhenko Igor Yu., PhD Med, associate professor at Dept of Psychiatry and Psychosomatics. E-mail: idoro@bk.ru. Scopus: 35773056200. ORCID: 0000-0003-1613-2510

Mikhailova Mariana V., post-graduate student of Dept of Skin and Venereal Diseases. E-mail: dermatolog003@mail.ru. ORCID: 0000-00002-7895-6630

Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Snarskaya Elena S. E-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Для цитирования: Снарская Е. С., Дороженко И. Ю., Михайлова М. В. Клинические фенотипы красного плоского лишая и трансонологические психосоматические коморбидные состояния. Медицинский алфавит. 2021; (27): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-26-30>

For citation: Snarskaya E. S., Dorozhenko I. Yu., Mikhailova M. V. Clinical phenotypes of lichen planus and transnosological psychosomatic comorbid states. Medical alphabet. 2021; (27): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-26-30>



Эффективность терапии больных псориазом с избыточной массой тела и ожирением ингибитором интерлейкина-17 (предварительные данные)

И. С. Владимирова^{1,2}, И. О. Смирнова^{1,3}, А. Г. Обрезан^{1,4}, А. Р. Желонкин¹, Н. К. Янцевич¹

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

²СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», Санкт-Петербург

⁴ООО «Международный медицинский центр „Согаз“», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В последние годы активно изучаются коморбидности при псориазе, одним из наиболее значимых среди которых является ожирение. Ожирение – фактор риска дерматоза у предрасположенных лиц, которое может оказывать влияние на эффективность терапии заболевания, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами.

Цель исследования. Изучение эффективности терапии ингибитором интерлейкина-17 (иксекизумабом) и динамики липидных показателей у пациентов с псориазом и избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование 25 пациентов с диагнозом «псориаз обыкновенный». Критериями включения были PASI более 12 баллов, BSA более 10% и sPGA более 3 баллов, возраст старше 18 лет. Исследовали антропометрические показатели, данные липидограммы. Все пациенты получали лечение иксекизумабом по стандартной схеме. Оценку эффективности терапии осуществляли по динамике показателей PASI, а также частоте достижения пациентами ответа PASI 75, PASI 90 и PASI 100.

Результаты. Ожирение и избыточная масса тела были диагностированы у 13 пациентов, которые составили основную группу наблюдения. В группу сравнения вошли 12 пациентов без ожирения. Пациенты групп наблюдения не различались по полу и тяжести псориаза. У пациентов основной группы значимо чаще диагностировалась гипертриглицеридемия (55,6%; 95% ДИ: 33,7–75,4, при ее отсутствии в группе сравнения; $p = 0,0200$), а также другие коморбидности – гипертоническая болезнь и метаболический синдром ($p = 0,0016$ и $p = 0,0052$ соответственно). На фоне терапии происходило разрешение кожных высыпаний у пациентов обеих групп наблюдения. К 7-й неделе терапии отмечалось достоверное снижение показателей PASI, sPGA и BSA, к 36-й неделе высыпания полностью разрешились у всех пациентов ($p < 0,0010$). Значимых различий между группами в динамике клинических показателей тяжести заболевания не выявлено. Индекс массы тела статистически значимо не изменялся за период наблюдения у пациентов обеих групп ($p = 0,6690$). Изменения липидограммы по всем показателям были статистически незначимы. Достоверных различий в частоте достижения PASI 75, 90 и 100% между группами не выявлено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, ожирение, липидный спектр, генно-инженерные биологические препараты, клиническая эффективность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of interleukin 17 inhibitor therapy in overweight and obese psoriasis patients (preliminary data)

I. S. Vladimirova^{1,2}, I. O. Smirnova^{1,3}, A. G. Obrezan^{1,4}, A. R. Zhelonkin¹

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²Dermatovenereologic Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, Saint Petersburg, Russia

³City Dermatovenereologic Dispensary, Saint Petersburg, Russia

⁴International Medical Center 'Sogaz', Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

In recent years, comorbidity in psoriasis has been actively studied, one of the most significant of which is obesity. Obesity is a risk factor for dermatosis in susceptible individuals, which can affect the effectiveness of therapy for the disease, including genetically engineered biological drugs.

The aim of the study. To study the effectiveness of therapy with an interleukin-17 inhibitor (ixekizumab) and the dynamics of lipid parameters in patients with psoriasis and overweight and obesity.

Material and methods. A retrospective study of 25 patients diagnosed with psoriasis vulgaris was carried out. Inclusion criteria were PASI more than 12 points, BSA more than 10% and sPGA more than 3 points, age over 18 years. Anthropometric parameters and lipid profile data were studied. All patients received ixekizumab treatment according to the standard regimen. Evaluation of the effectiveness of therapy was carried out according to the dynamics of PASI indicators, as well as the frequency of patients achieving the response PASI 75, PASI 90 and PASI 100.

Results. Obesity and overweight were diagnosed in 13 patients who made up the main observation group. The comparison group included 12 non-obese patients. Patients in the observation groups did not differ in sex and severity of psoriasis. In patients of the main group, hypertriglyceridemia was significantly more often diagnosed (55.6%; 95% CI: 33.7–75.4; in its absence in the comparison group; $p = 0.0200$), as well as other comorbidity – hypertension and metabolic syndrome ($p = 0.0016$ and $p = 0.0052$, respectively). On the background of therapy, skin rashes were resolved in patients of both observation groups. By the seventh week of therapy, there was a significant decrease in PASI, sPGA and BSA, by the 36th week, the rash was completely resolved in all patients ($p < 0.001$). There were no significant differences between the groups in the dynamics of clinical indicators of the severity of the disease. Body mass index did not change statistically significantly over the observation period in patients of both groups ($p = 0.6690$). Changes in lipid profile for all parameters were statistically insignificant. There were no significant differences in the frequency of achieving PASI of 75, 90 and 100% between the groups.

KEY WORDS: psoriasis, obesity, lipid spectrum, genetically engineered biological preparations, clinical efficacy.

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

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы [1]. Заболевание поражает до 3 % населения и является одним из наиболее распространенных дерматозов [2]. У 30 % пациентов развиваются патологические изменения опорно-двигательного аппарата [3]. Помимо поражения суставов, для дерматоза характерны целый ряд коморбидностей, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, неалкогольная жировая дистрофия печени, ожирение, депрессия и иммуно-опосредованные заболевания, такие как болезнь Крона [3, 4, 5, 6].

Коморбидные состояния при псориазе стали предметом активного изучения последние 20 лет. Стало очевидным, что одним из факторов, способствующим их формированию, является общность звеньев патогенеза дерматоза и коморбидных ему состояний [7, 8]. Например, интерлейкин-17 (ИЛ-17), ключевой цитокин при псориазе, участвует в формировании системного воспаления и развитии атеросклероза, депрессии, ожирения и метаболического синдрома [9, 10, 11]. Частота ожирения среди пациентов с псориазом превышает таковую в общей популяции и достигает 20–25 %, а, по данным Armstrong *et al.* [12], риск ожирения при псориазе возрастает на 50 % [13]. С ожирением и метаболическим синдромом нередко связаны и липидные нарушения [14]. В ходе метаанализа 25 исследований Tom *et al.* [15] обнаружили, что риск дислипидемии у пациентов с псориазом практически в пять раз выше, чем в общей популяции [16].

С другой стороны, состояния, коморбидные псориазу, влияют на характер его течения, тяжесть клинических проявлений, а также эффективность терапии. Ожирение является фактором риска возникновения псориаза, его тяжелого течения, а также негативным предиктором эффективности терапии [17]. Аналогичная зависимость установлена и между дислипидемией и тяжестью псориаза, относительный риск легкого течения дерматоза у пациентов с дислипидемией варьирует от 1,10 до 3,38, тяжелого – от 1,35 до 5,55 [18]. В целом предполагается, что и ожирение, и дислипидемия могут быть независимыми факторами риска дерматоза [19].

Лечение псориаза является одной из самых сложных задач в дерматологии, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями [20]. Данные, полученные в ходе многочисленных исследований в последнее десятилетие, свидетельствуют, что патогенетическая терапия тяжелых форм псориаза и псориазического артрита генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБТ) не только позволяет достигать практически полного разрешения кожного процесса, но и сопровождается снижением выраженности и частоты метаболического синдрома, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. С другой стороны, результаты анализа данных, полученных при наблюдении за 19372 пациентами с различными иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, включая псориаз и псориазический артрит, демонстрируют, что, вероятность неэффективности терапии у пациентов с ожирением достигает 60 % (ОШ = 1,60; 95 % ДИ: 1,39–1,83) [20, 21]. Кроме того, с ожирением ассоциируется высокая вероятность отмены ГИБТ, замедленный

эффект терапии [22]. Это может быть следствием того, что висцеральный жир изменяет фармакокинетику и клиренс биологических препаратов, а также поддерживает провоспалительный статус за счет секреции адипонектина и других провоспалительных цитокинов [23].

Целью данного исследования было изучение эффективности терапии ингибитором ИЛ-17 (искекизумабом) и динамики липидных показателей у пациентов с псориазом и ожирением.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных клинико-лабораторного обследования 25 пациентов с распространенным бляшечным псориазом. Критериями включения в исследование были: PASI более 12 баллов, поражение более 10 % поверхности тела (*англ.* Body Surface Area, BSA) и оценка изменений кожи врачом (*англ.* Static Physician Global Assessment, sPGA) более 3 баллов, возраст от 18 лет.

Всем пациентам выполнялось стандартное физикальное обследование, изучали демографические характеристики, антропометрические данные, сопутствующие заболевания, лекарственную терапию. Для диагностики ожирения рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), считали, что ИМТ от 25 до 29 соответствует избыточной массе тела, от 30 до 34 – ожирению первой, от 35 до 39 – второй, 40 и более – третьей степени [24].

Все пациенты проходили обследование для исключения латентного туберкулеза, вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, сифилиса. Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, в том числе липидограмму (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, коэффициент атерогенности). Оценку нарушений липидного обмена проводили в соответствии с классификацией дислипидемий по Fredrickson [25].

Все пациенты получали лечение искекизумабом по стандартной схеме: в первый день начала лечения доза 160 мг (две инъекции по 80 мг каждая). Следующее введение препарата – через 2 недели: одна инъекция в дозе 80 мг. В последующем – раз в 2 недели в дозе 80 мг через 4, 6, 8, 10 и 12 недель с момента первого введения. После 12 недель лечения введение 80 мг (одна инъекция) каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии. Ранее ни один из пациентов не получал лечения препаратами ГИБТ.

Оценка эффективности терапии осуществлялась по динамике показателей PASI, а также частоте достижения пациентами ответа PASI 75 (выраженный клинический ответ), PASI 90 (почти полное очищение кожи), PASI 100 (полное очищение кожи), что соответствовало снижению распространенности и тяжести псориазического поражения кожи на 75, 90 и 100 % соответственно по сравнению с исходными показателями. Динамику показателей липидограммы, клиническую картину псориаза оценивали до лечения, на 7-й и 36-й неделе терапии.

Для статического анализа данных проводили изучение соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения. Ввиду

небольшого объема группы наблюдения для описания количественных переменных в качестве меры центральной тенденции использовали медианы (Me), в качестве меры изменчивости – нижний и верхний квартили (Q1 и Q3); сравнительный анализ проводился с использованием непараметрических критериев: Манна – Уитни (при сравнениях в двух независимых группах), ранговый дисперсионный анализ для зависимых переменных по Фридману (при анализе показателей в трех контрольных точках), критерий Вилкоксона (при сравнении двух зависимых переменных). Качественные показатели представлены точечной и интервальной оценкой (процент и его 95-процентный доверительный интервал [ДИ], который вычислялся методом Уилсона [Wilson]); при оценке их различий на основе таблиц сопряженности вычисляли значения критерия χ^2 (хи-квадрат), при минимально ожидаемых значениях менее 5 в какой-либо из групп использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ по Спирмену использовали для оценки взаимосвязи между псориатическими индексами и показателями липидограммы в сыворотке крови. Статистический анализ проводился в программной среде Statistica 10. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Ожирение было диагностировано у 13 (52%) пациентов, находившихся под наблюдением, наиболее часто – ожирение I степени (28% пациентов). Кроме того, у 5 (20%) больных определялась избыточная масса тела.

Пациенты были разделены на две группы наблюдения, основную группу составили 13 больных псориазом и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30$), группу сравнения – 12 пациентов без ожирения ($\text{ИМТ} < 30$). Пациенты групп наблюдения не различались по полу, возрасту и тяжести псориаза (табл. 1).

В структуре коморбидностей у пациентов основной группы достоверно чаще диагностировалась гипертоническая болезнь ($p = 0,001$; ОШ = 22,43; 95% ДИ: 2,45–383,29), а также гипертриглицеридемия – показатели триглицеридов у них были выше практически в два раза, чем у пациентов группы сравнения (2,19 [1,52; 3,86] по сравнению с 1,01 [0,71; 1,81]; $p = 0,043$) (табл. 1).

Частота других коморбидных заболеваний, а также другие показатели липидограммы не различались между группами ($p > 0,0500$).

На фоне терапии искекизумабом происходило разрешение кожных высыпаний у пациентов обеих групп наблюдения. Достоверное снижение показателей PASI наблюдалось к 7-й неделе терапии ($p < 0,0001$).

К окончанию срока наблюдения высыпания полностью разрешились у пациентов обеих групп ($p = 0,108$), не выявлено и достоверных различий в частоте достижения PASI 75, 90 и 100% (табл. 3). Так, к 7-й неделе лечения у пациентов основной группы снижение PASI 75 наблюдалось в 76,9%, а PASI 90 – в 30,8%, PASI 100 – в 7,7% случаев; а в группе сравнения – в 41,7, 8,3 и 0,0% соответственно. К 36-й неделе лечения у всех пациентов основной группы достигнуто полное очищение кожи, в группе сравнения – в 91,7% случаев.

Таблица 1
Антропометрические, лабораторные и клинические показатели у пациентов групп наблюдения до лечения

Характеристики	Группы наблюдения	
	Основная	Сравнения
Число пациентов, n	13	12
Мужчины, n (%)	8 (61,50)	7 (58,30)
Женщины, n (%)	5 (38,50)	5 (41,70)
Возраст, лет	47,00 [39,00; 54,00]	37,00 [31,50; 48,25]
Возраст дебюта псориаза, лет	22,00 [16,00; 27,00]	22,50 [15,75; 40,50]
Окружность талии, см	115,00 [110,00; 120,00]	80,00 [67,50; 96,50]
PASI, баллы	26,60 [25,20; 31,30]	29,70 [23,88; 32,92]
BSA, %	30,00 [29,00; 34,00]	33,00 [25,75; 42,00]
sPGA (0–5 баллов) (%)		
3 балла	5 (38,50)	4 (33,30)
4 балла	8 (61,50)	8 (66,70)

Таблица 2
Коморбидности у пациентов групп наблюдения

	Группы наблюдения	
	Основная	Сравнения
Число пациентов, n	13	12
Курение, n (%)	3 (23,10)	3 (25,00)
Псориатический артрит, n (%)	5 (38,50)	3 (25,00)
Гипертоническая болезнь, n (%)	11 (84,60)	2 (16,70)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (15,40)	0 (0,00)
Заболевания ЖКТ, n (%)	5 (38,50)	3 (25,00)
Заболевания ЛОР-органов, n (%)	3 (23,10)	1 (8,30)
Триглицериды, ммоль/л [ммоль/л]	2,19 [1,52; 3,86]	1,01 [0,71; 1,81]
Холестерин, ммоль/л [ммоль/л]	5,53 [5,35; 6,72]	4,84 [4,16; 5,44]
ЛПВП, ммоль/л [ммоль/л]	1,14 [1,03; 1,28]	1,19 [0,96; 1,51]
ЛПНП, ммоль/л [ммоль/л]	3,31 [3,08; 3,77]	2,88 [2,48; 3,14]
ЛПОНП, ммоль/л [ммоль/л]	0,94 [0,68; 1,52]	0,85 [0,50; 1,22]

Таблица 3
Частота достижения PASI 75, 90 и 100% на фоне лечения

Показатели	Группы наблюдения		p
	Основная	Сравнения	
Число пациентов, n	13	12	
7-я неделя наблюдения			
PASI 75, n (%)	10 (76,9)	5 (41,7)	0,17
PASI 90, n (%)	4 (30,8)	1 (8,3)	0,37
PASI 100, n (%)	1 (7,7)	0 (0,0)	1
36-я неделя наблюдения			
PASI 75, n (%)	13 (100,0)	12 (100,0)	-
PASI 90, n (%)	13 (100,0)	11 (91,7)	0,97
PASI 100, n (%)	13 (100,0)	11 (91,7)	0,97

Более медленное очищение кожи у пациентов группы сравнения может быть обусловлено несколько более распространенным (хотя и статистически незначимым) поражением кожи на момент начала лечения (PASI 29,70 [23,88; 32,92] в группе сравнения по сравнению с 26,6 [25,2; 31,3] в основной группе).

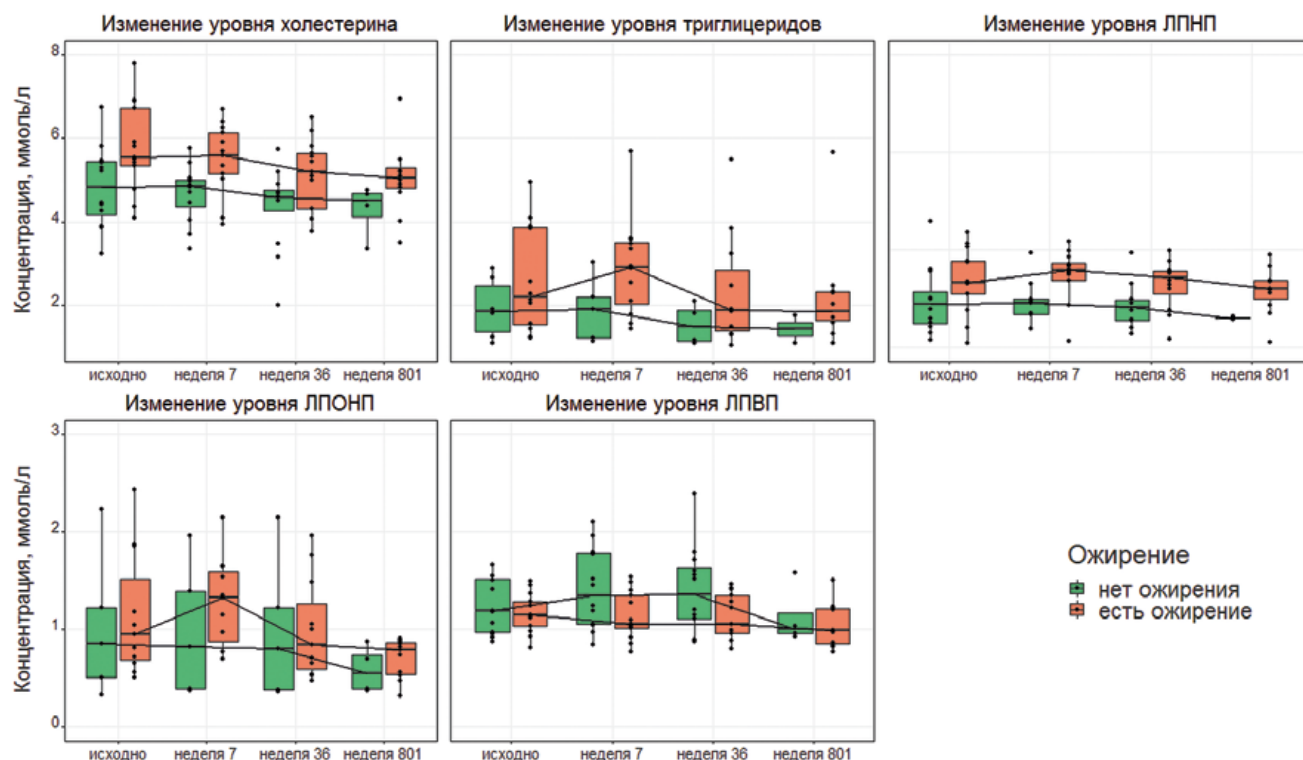


Рисунок 1. Динамика показателей липидограммы на фоне лечения.

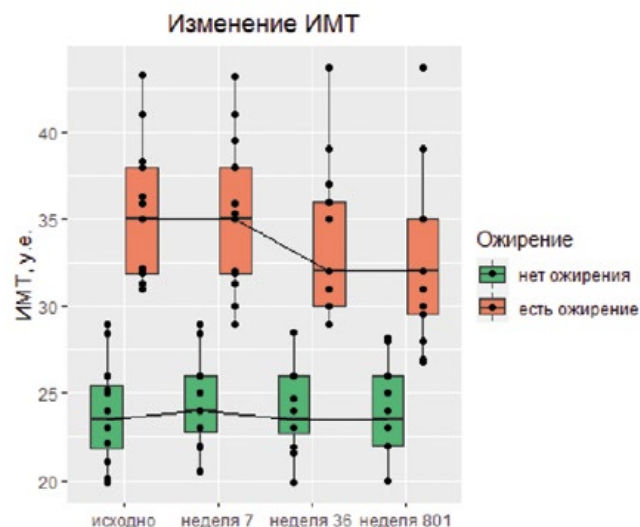


Рисунок 2. Изменение ИМТ.

Изменения липидограммы по всем показателям были статистически незначимы, только в случае холестерина при перепроверке непараметрическим аналогом был достигнут уровень статистической значимости, однако результат находился на границе ($p = 0,0439$) – в целом изменения липидограммы можно охарактеризовать как статистически и клинически незначимые. Ожирение статистически значимо влияло на дисперсию всех показателей липидограммы ($p < 0,0100$), кроме показателя ЛПНП ($p = 0,2150$).

Показатель ИМТ также статистически значимо не изменялся за период наблюдения у пациентов обеих групп ($p = 0,6690$).

Обсуждение

Связь между ожирением и тяжелым течением псориаза в настоящее время не вызывает сомнений. Считают, что она обусловлена системным воспалением с секрецией адипонектина и цитокинов, в том числе ИЛ-17 и ИЛ-23, которые могут выступать в качестве триггеров псориаза, а также поддерживать его более тяжелое течение. В то же время снижение массы тела и уменьшение объема висцерального жира приводит к уменьшению цитокиновой нагрузки, повышению чувствительности к глюкозе и уменьшению тяжести псориаза [26]. В ходе целого ряда исследований продемонстрировано, что частота ожирения среди пациентов с псориазом превышает таковую в общей популяции и достигает 20–25 %. Среди пациентов, находившихся под нашим наблюдением, ожирение диагностировалось в подавляющем числе (52 %) случаев, наиболее часто – ожирение I степени (28 % пациентов). Кроме того, у 5 (20 %) больных определялась избыточная масса тела.

Ожирение нередко является частью метаболического синдрома, который представляет собой комплекс, включающий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, высокий уровень триглицеридов, низкий уровень липопротеинов высокой плотности, артериальную гипертензию, и часто диагностируется у пациентов с тяжелым псориазом [26]. Среди пациентов с псориазом и ожирением, находившихся под нашим наблюдением, метаболический синдром диагностировался в 76,9 % случаев (по сравнению с пациентами без ожирения).

Дислипидемия диагностировалась у пациентов обеих групп наблюдения. При этом показатели триглицеридов у пациентов с псориазом и коморбидным ему ожирением были выше практически в два раза, чем у пациентов группы

сравнения ($p = 0,043$). Липидные нарушения, выявленные у больных псориазом, представлены всеми компонентами наиболее частой атерогенной дислипидемии – «липидной триады»: гипертриглицеридемией, низким уровнем холестерина, липопротеинов высокой плотности и повышенной фракцией липопротеинов низкой плотности, имеющих большое значение в оценке атерогенеза [27]. Липопротеины низкой плотности являются основным атерогенным классом. Как известно, повышение концентрации липопротеинов низкой плотности в крови, вызванное избыточным синтезом или сниженным катаболизмом, причинно связано с атеросклерозом. Липопротеины высокой плотности современной науке известны как класс антиатерогенных липопротеинов, выполняющих важную функцию – эвакуацию избытков холестерина из сосудистой стенки и тканей. Установленные признаки дислипидемии у обследованных нами больных псориазом в большей степени выражены при наличии сопутствующих метаболических расстройств, что подтверждается повышением холестерина коэффициента атерогенности, связанного с риском развития атеросклероза.

Лечение пациентов обеих групп наблюдения эффективно препаратом искекизумаб. На фоне лечения искекизумабом у пациентов групп наблюдения не выявлено достоверных различий в частоте достижения PASI 75, 90 и 100%. Несколько более медленное очищение кожи у пациентов группы сравнения может быть обусловлено несколько более распространенным поражением кожи на момент начала лечения (PASI 29,70 [23,88; 32,92] в группе сравнения по сравнению с 26,6 [25,2; 31,3] в основной).

Необходимо отметить, что лечение псориаза требует комплексного подхода и выбора метода терапии, который позволит не только улучшить кожный процесс, но и позволит получить эффекты на коморбидные псориазу состояния. Что касается ожирения, которое является одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний, то оно может не только препятствовать формированию эффектов лекарственных препаратов, но и усугублять имеющиеся у пациентов дислипидемию и гипертензию, оказывать гепатотоксические эффекты. Поэтому чрезвычайно важно выбрать метод терапии, который может патогенетически влиять на псориаз и ожирение. Так, искекизумаб является моноклональным антителом, направленным против ИЛ-17А, ключевого цитокина псориаза и коморбидности. Этим может быть обусловлена высокая эффективность препарата при сочетанной патологии. Однако для дальнейших рекомендаций по применению искекизумаба у пациентов с псориазом и коморбидными состояниями требуется больше данных, полученных на больших выборках пациентов. Искекизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG4) направленные против ИЛ-17А. Препарат высокоэффективен у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. В ходе многоцентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований III фазы (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER3) не было зафиксировано влияния массы тела и ожирения на эффективность лечения псориаза средней степени тяжести или тяжелого искекизумабом [30, 31, 32, 33, 34, 35]. Ответ PASI 75 достигался одинаково часто у пациентов с массой тела менее 80 кг, от 80 до 100 кг и более 100 кг.

Более того, влияние биологической терапии на риск серьезных сердечно-сосудистых заболеваний может со временем измениться. Наши результаты могут служить гипотезой для будущих исследований. Следовательно, необходимо постоянное наблюдение за риском серьезных сердечно-сосудистых заболеваний у большего числа пациентов с бляшечным псориазом с более длительным периодом наблюдения.

Таким образом, будущие сравнительные исследования с более длительным периодом наблюдения и дополнительными данными о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний будут полезны для постоянного наблюдения за основными пациентами с псориазом, страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающих биологическую терапию.

Заключение

С учетом проведенного исследования, а также анализа литературных данных, можно сделать следующие выводы.

Среди пациентов, находившихся под нашим наблюдением, ожирение диагностировалось в подавляющем числе случаев, а также определялась избыточная масса тела (основная группа наблюдения). В структуре коморбидностей у пациентов с ожирением достоверно чаще диагностировались гипертоническая болезнь, а также гипертриглицеридемия. Показатели триглицеридов у них были выше практически в два раза, чем у пациентов группы сравнения (без ожирения). На фоне лечения у пациентов основной группы и группы наблюдения не выявлено достоверных различий в частоте достижения PASI 75, 90 и 100%.

Для получения достоверных различий необходимо увеличить выборку и продолжить долгосрочное наблюдение за пациентами среднетяжелого и тяжелого течения псориаза, получающими лечение ингибитором ИЛ-17 (искекизумабом). Рекомендуется проводить непрерывный мониторинг оценки клинических и лабораторных показателей, в частности показателей липидограммы у пациентов, страдающих псориазом с коморбидным ожирением и серьезными сопутствующими заболеваниями.

Стоит отметить, что терапия ингибитором ИЛ-17А высокоэффективна у больных псориазом и при коморбидных состояниях, связанных с сердечно-сосудистыми рисками. Ингибитор ИЛ-17А меняет подход к терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза от PASI 75 к PASI 90–100 (чистой и почти чистой коже), имеет благоприятный профиль безопасности.

Ограничением нашего исследования может служить недостаточная его мощность. Вероятно, с увеличением выборки пациентов статистически значимые различия могут быть получены.

Список литературы / References

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Знаменская Л. Ф., Чикин В. В., Бакулев А. Л., Хобейш М. М. и др. Псориаз. В кн.: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 415–470.
2. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Znamenskaya L. F., Chikin V. V., Bakulev A. L., Hobeish M. M. et al. Psoriasis. In the book: Federal clinical guidelines. Dermatovenereology, 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., Rev. and add. Moscow: Business Express, 2016. P. 415–470.

2. Schäfer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. *Dermatology*. 2006; 212: 327–337.
3. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KT, Herrington LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67: 924–930.
4. Круглова Л. С., Пушкина А. В., Хотко А. А. Псориаз и психиатрическая коморбидность [обзор литературы]. *Фарматека*. 2019, № 8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.8.8-12>
Kruglova L.S., Pushkina A.V., Hotko A.A. Psoriasis and psychiatric comorbidity [literature review]. *Pharmateca*. 2019, No. 8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.8.8-12>
5. Edson-Heredia E, Zhu B, Lefevre C, Wang M, Barrett A, Bushe CJ, et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriasis or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015; 29: 955–963.
6. Amin M1, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 30; 100 (3): adv00033. DOI: 10.2340/00015555-3387.
7. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Aug 14. Epub ahead of print. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-33.
8. Chiricozzi A, Saraceno R, Chimenti MS, et al. Role of IL-23 in the pathogenesis of psoriasis: a novel potential therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets*. 2014; 18 (5): 513–525.
9. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, et al. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol*. 2013; 34: 174–181.
10. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 1785–1796.
11. Смирнова И. О., Владимировна И. С. Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность [обзор литературы]. *Медицинский алфавит*. 2020. № 6. С. 18–21.
Smirnova I. O., Vladimirova I. S. Psoriasis and cardiovascular comorbidity [literature review]. *Medical Alphabet*. 2020. No. 6. P. 18–21.
12. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr. Diabetes*. 2012; 2: e54.
13. Владимировна И. С., Смирнова И. О. Эффективность терапии псориаза ингибитором ИЛ-17 у пациентов с сопутствующим ожирением: клинический случай. *Фарматека*. 2020. Т. 27. № 8. С. 89–92.
Vladimirova I.S., Smirnova I. O. The effectiveness of psoriasis therapy with an IL-17 inhibitor in a patient with concomitant obesity: a clinical case. *Pharmateca*. 2020. Vol. 27. No. 8, pp. 89–92.
14. Chiricozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 May; 20 (7): 863–872.
15. Tom WL, Playford MP, Admani S, et al. Characterization of Lipoprotein Composition and Function in Pediatric Psoriasis Reveals a More Atherogenic Profile. *J Invest Dermatol*. 2016; 136 (1): 67–73.
16. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55 (5): 829–835.
17. Phan C, Sigal ML, Lhafa M, et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Ann Dermatol Venerol*. 2016 Apr; 143 (4): 264–274.
18. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TL, et al. Obesity, waist circumference, weight change, and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT study. *J Invest Dermatol*. 2017; 137 (12): 2484–2490.
19. Menter A, Papp K, Krueger G, et al. Persistence of biologic therapy in psoriatic disease: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Poster 1705. JAAD*. 2015. Vol. 72. No. 5. P. AB242.
20. Kumar S, Han J, Li T, et al. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013; 27 (10): 1293–1298.
21. Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *J Clin Med*. 2017 Jul 14; 6 (7): 68.
22. Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A, Jorga J, Simic M, Stamenkovic-Pekovic D, Starcevic V, Trajkovic V, Micic D. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Jan; 33 (1): 151–6.
23. Chiricozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 May; 20 (7): 863–872.
24. Вычисление индекса массы тела. Рекомендации ВОЗ. Calculation of body mass index. WHO recommendations.
25. Евразийская ассоциация кардиологов Национальное общество по изучению атеросклероза (HOA). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Москва, 2020 год. Eurasian Association of Cardiology National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA). Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis Moscow, 2020.
26. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immunemediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0195123.
27. Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, et al. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 83–86.
28. Lowe NJ, Wieder JM, Rosenbach A, et al. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35: 710–719.
29. Vilarasa E, Notario J, Borda X, et al. [Outcome and retention rate of biologic treatments for psoriasis]: a retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74 (6): 1066–1072. 88.
30. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 443–446.
31. Duarte AA, Chehin FB. Moderate to severe psoriasis treated with infliximab – 53 patients: patients' profile, efficacy and adverse effects. *An Bras Dermatol*. 2011; 86: 257–263.
32. Reich K, Puig L, Mallbris L, et al. The effect of bodyweight on the efficacy and safety of ixekizumab: results from an integrated database of three randomised, controlled Phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017; 31 (7): 1196–1207.
33. Upala S, Sanguankee A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2015; 39: 1197–1202.
34. Youssef A, Elnabawi, Amit K, Dey, Aditya Goyal, Jacob W. Groenendyk, Jonathan H. Chung, Agastya D. Belur, Justin Rodante, Charlotte L. Harrington, Heather L. Teague, Yvonne Baumer, Andrew Keel, Martin P. Playford, Veil Sandfort, Marcus Y. Chen, Benjamin Lockshin, Joel M. Gelfand, David A. Blumke, and Nehal N. Mehta. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study *Cardiovascular Research* [2019] 115, 721–728. DOI: 10.1093/cvr/cvz009
35. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. www.R-project.org.
36. RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development Environment for R. RStudio, PBC, Boston, MA. www.rstudio.com.
37. Wickham H (2016). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York.

Статья поступила / Received 30.09.21
Получена после рецензирования / Revised 05.10.21
Принята в печать / Accepted 07.10.21

Сведения об авторах

Владимирова Ирина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹, врач-дерматовенеролог². E-mail: ivladimirva@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3798-3341

Смирнова Ирина Олеговна, д.м.н., проф., кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹, врач-дерматовенеролог³. ORCID: 0000-0001-8584-615X

Обрезан Андрей Григорьевич, д.м.н., проф., президент Петербургского союза врачей, член экспертного совета национальных клинических рекомендаций, зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета¹, гл. врач группы клиник «СОГАЗ медицина»⁴. ORCID: 0000-0001-6115-7923

Желонкин Антон Романович, клинический ординатор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹. ORCID: 0000-0001-9013-3197

Янцевич Наталья Константиновна, студентка VI курса лечебного факультета¹

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

²СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», Санкт-Петербург

⁴ООО «Международный медицинский центр „Согаз“», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Владимировна Ирина Сергеевна, E-mail: ivladimirva@rambler.ru

Для цитирования: Владимировна И. С., Смирнова И. О., Обрезан А. Г., Желонкин А. Р., Янцевич Н. К. Эффективность терапии больных псориазом с избыточной массой тела и ожирением ингибитором интерлейкина-17 (предварительные данные). *Медицинский алфавит*. 2021; (27): 31–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-31-36>

About authors

Vladimirova Irina S., PhD Med, assistant at Dept of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology¹, dermatovenereologist². E-mail: ivladimirva@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3798-3341

Smirnova Irina O., DM Sci (habil.), professor at Dept of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology¹, dermatovenereologist³. ORCID: 0000-0001-8584-615X

Obrezan Andrei G., DM Sci (habil.), professor, president of the St. Petersburg Union of Physicians, member of the Expert Council of National Clinical Guidelines, head of Dept of Hospital Therapy, Faculty of Medicine¹, chief physician of 'SOGAZ Medicine' Group of Clinics⁴. ORCID: 0000-0001-6115-7923

Zhelonkin Anton R., clinical resident of Dept of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology¹. ORCID: 0000-0001-9013-3197

Yantsevich Natalya K., VI-year student of General Medicine Faculty¹

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²Dermatovenereologic Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, Saint Petersburg, Russia

³City Dermatovenereologic Dispensary, Saint Petersburg, Russia

⁴International Medical Center 'Sogaz', Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Vladimirova Irina S., E-mail: ivladimirva@rambler.ru

For citation: Vladimirova I. S., Smirnova I. O., Obrezan A. G., Zhelonkin A. R. Efficacy of interleukin 17 inhibitor therapy in overweight and obese psoriasis patients (preliminary data). *Medical alphabet*. 2021; (27): 31–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-31-36>



Вопросы противозудной терапии на фоне ксероза кожи

А. С. Круглова¹, Е. В. Типаева²

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

²ГУЗ «Саратовский областной клинический кожно-венерологический диспансер», г. Саратов

РЕЗЮМЕ

Взаимосвязь ксероза с различными кожными заболеваниями весьма многогранна, в то же время ксероз может быть причиной возникновения или усугубления зуда. Современные рекомендации по наружному лечению хронических дерматозов, сопровождающихся ксерозом и зудом, подразумевают два направления: непосредственно терапевтические мероприятия в период обострения и использование дерматокосметики, адаптированной к определенным симптомам.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 26 пациентов (средний возраст $38,7 \pm 1,9$ года с atopическим дерматитом, экземой, псориазом или кожным зудом, где в клинической картине присутствовал ксероз и отмечался зуд. Все пациенты использовали топические лекарственные препараты в соответствии с нозологией, в качестве адъювантной терапии – крем Неотанин Комфорт Плюс.

Результаты исследования. При atopическом дерматите показатель корнеометрии увеличился в среднем на 21 %, при экземе – на 20 %, при псориазе – на 22 %, при кожном зуде – на 12 %. Трансэпидермальная потеря воды снизилась: при atopическом дерматите – на 19,8 %, при экземе – на 22,8 %, при псориазе – на 21,8 %, при кожном зуде – на 18,4 %. Значение суммарного индекса BRS снизилось более чем в два раза.

Вывод. Применение крема Неотанин Комфорт Плюс в комбинации с лекарственной топической терапией (ГКС, многокомпонентные препараты) обладает высокой эффективностью и безопасностью у пациентов с atopическим дерматитом, экземой, псориазом или кожным зудом, что позволяет рекомендовать его для применения в широкой клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ксероз, зуд, барьерная функция кожи, противозудная терапия, Неотанин Комфорт Плюс.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antipruritic therapy issues on background of skin xerosis

L. S. Kruglova¹, E. V. Tipaeva²

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

²Saratov Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Saratov, Russia

SUMMARY

The relationship of xerosis with various skin diseases is very multifaceted, at the same time, xerosis can be the cause of the onset or aggravation of itching. Modern recommendations for the external treatment of chronic dermatoses, accompanied by xerosis and itching, imply two directions: direct therapeutic measures during an exacerbation and the use of dermatocosmetics adapted to certain symptoms.

Material and methods. We observed 26 patients (mean age 38.7 ± 1.9 years with atopical dermatitis, eczema, psoriasis or pruritus, where xerosis was present in the clinical picture and pruritus was noted. All patients used topical drugs in accordance with the nosology, in as an adjuvant therapy – Neotanin Comfort Plus cream.

Research results. In atopical dermatitis, the corneometry index increased by an average of 21 %, with eczema – by 20 %, with psoriasis – by 22 %, with skin itching – by 12 %. Transepidermal water loss decreased in atopical dermatitis by 19.8 %, with eczema – by 22.8 %, with psoriasis – by 21.8 %, with pruritus – by 18.4 %. The value of the total BRS index decreased by more than two times.

Conclusion. The use of Neotanin Comfort Plus cream in combination with topical drug therapy (GCS, multicomponent drugs) is highly effective and safe in patients with atopical dermatitis, eczema, psoriasis or pruritus, which makes it possible to recommend it for use in wide clinical practice.

KEY WORDS: xerosis, pruritus, skin barrier function, antipruritic therapy, Neotanin Comfort Plus.

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

Актуальность проблемы

Ксероз (сухость) – один из наиболее часто встречающихся симптомов применительно к кожной патологии, который может иметь вариабельные причины возникновения (наследственные, приобретенные (эндогенные, экзогенные) [1]. Ксероз может быть симптомом заболеваний кожи, соматической патологии (сахарный диабет, патология щитовидной железы и т.д.), результатом применения лекарственных препаратов (ретиноиды) или фототерапии, воздействия физических факторов (УФ-излучение), следствием инволютивных изменений.

Клинически ксероз характеризуется усиленной десквамацией, наличием микротрещин, при этом субъективно пациентов могут беспокоить ощущение дискомфорта, чувство стягивания, жжение, зуд. Описывая локальный статус, практический врач может констатировать этот симптом у большин-

ства пациентов с кожной патологией. Взаимосвязь ксероза с различными кожными заболеваниями весьма многогранна: ксероз может быть обусловлен патогенетическими механизмами развития дерматоза (ихтиоз, atopический дерматит), может вторично возникать на фоне дерматоза (псориаз, пруриго), быть причиной развития кожного заболевания (экзема, пиодермии), являться следствием длительного медикаментозного лечения или фототерапии [2]. В большинстве этих клинических ситуаций превалирует генетическая составляющая. Так наследственно обусловленная сухость кожи объясняется генетическими мутациями, приводящими к структурным и функциональным нарушениям в поверхностных слоях эпидермиса, которые при наличии триггеров реализуются в различные аллергические заболевания. В исследованиях была выявлена группа тканевых специфических генов *1q21*, *3q21*, *17q25*, *20p*, контролирующих состояние эпидермального



Рисунок 1. Роль дисфункции эпидермального барьера в возникновении кожного зуда.



Рисунок 2. Порочный круг аллодинии на фоне ксероза.

барьера, иммунитет и воспаление и тем самым влияющих на формирование фенотипа кожных заболеваний [3]. Еще одним хорошо изученным наследственным фактором развития ксероза является мутация гена *FLG*, контролирующего синтез белка филагтрина, дефицит которого приводит к повышенной трансэпидермальной потере воды и нарушению барьерной функции кожи. На сегодняшний день известно более 40 «нулевых» мутаций в гене *FLG*, клинически проявляющихся ксерозом [4]. Сочетание двух мутаций в гене *FLG* – R501x и 2282del4 является причиной развития вульгарного ихтиоза. Снижение выработки филагтрина отмечается и у большинства пациентов с атопическим дерматитом. Другими важными факторами формирования ксероза кожи являются: повышение уровня активности сериновых протеаз 5q31 и снижение активности ингибиторов протеаз serine protease inhibitor kasal-type 5 (мутации в гене *SPINK5*), что, например, отмечается при синдроме Нетертона, а в сочетании с гиперглобулинемией антител класса E обуславливает высокий риск развития атопии [5].

Одним из универсальных механизмов развития ксероза является дисбаланс составляющих межклеточного матрикса – керамидов. Церамиды относятся к основному классу липидов рогового слоя; кроме них, представлены холестерин и свободные жирные кислоты. В роговом слое пациентов с атопическим дерматитом снижено содержание церамида, а у пациентов с ламеллярным ихтиозом уменьшается количество свободных жирных кислот в роговом слое, а церамидный профиль нарушается [6].

Приобретенная сухость кожи может отмечаться практически у любого человека. К основным причинам относятся инволютивные изменения, воздействие высушивающих факторов – неправильный уход за кожей, неблагоприятное воздействие климатических условий, профессиональные и бытовые химические агенты. В то же время приобретенный ксероз кожи отмечается при ряде соматических заболеваний, в частности при онкологических заболеваниях (желудочно-кишечного тракта, болезнь Ходжкина, лимфомы), инфекционной патологии (ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты), психических расстройствах (психогенная анорексия), эндокринной дисфункции (заболевания щитовидной

железы, сахарный диабет), почечной недостаточности, при соблюдении разных диет, гиповитаминозах, синдроме мальабсорбции и т.д. [1, 7]. Ксероз может быть симптомом кожной токсичности на фоне применения системных лекарственных препаратов (ретиноиды, противоопухолевые и многие другие), топических (ретиноиды, бензоила пероксид), а также процедур (пилинг, лазерная терапия, фототерапия) [8].

Таким образом, развитие ксероза реализуется через многочисленные механизмы, однако в конечном счете результатом является нарушение барьерной функции и повышение трансэпидермальной потери воды, что, в зависимости от генетической предрасположенности или ее отсутствии, может быть единственным клиническим симптомом или приводить к развитию или сопровождать различные кожные заболевания [8].

Кожный зуд – симптом различных заболеваний, присутствующий у более чем 50 % пациентов с кожными патологиями [8, 9]. Механизмы развития зуда весьма разнообразны. Свой вклад в формирование зуда вносит и ксероз кожи (рис. 1, 2).

Современные рекомендации по наружному лечению хронических дерматозов, сопровождающихся ксерозом и зудом, подразумевают два направления: непосредственно терапевтические мероприятия в период обострения и использование дерматокосметики, адаптированной к определенным симптомам. В настоящее время доказано, что постоянное применение увлажняющих и восстанавливающих средств является одним из основных моментов в терапии и профилактике многих заболеваний кожи [8].

На сегодняшний день арсенал топических дерматокосметических препаратов с различными механизмами действия, используемых для устранения ксероза и восстановления барьерной функции кожи, весьма обширен, что обуславливает определенные трудности в выборе наиболее оптимального средства, а значит, и необходимость дерматологам уметь ориентироваться в этом многообразии, чтобы правильно подобрать нужное средство для каждого конкретного случая [8, 9].

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 26 пациентов (средний возраст $38,7 \pm 1,9$ года) с различными заболеваниями кожи, где в клинической картине присутствовал ксероз и отмечался зуд (см. табл.).

Критерии включения в исследование: возраст 35–45 лет, фототип кожи – I, II, III по классификации Фитцпатрика, пациенты с кожным заболеванием с выраженным ксерозом и зудом, подписание информированного согласия.

Критерии невключения в исследование: низкая комплаентность, участие пациента в других исследованиях, психические расстройства, хронические соматические заболевания в стадии обострения, острые воспалительные заболевания.

Степень тяжести дерматозов соответствовала легкой (ограниченный процесс), что подразумевало назначение только топической терапии (см. табл.). Период наблюдения составил 4 недели.

Все пациенты в качестве адъювантной терапии использовали крем Неотанин Комфорт Плюс. Активные компоненты: натуральные масла (подсолнечника, сои и карите) восстанавливают защитные функции кожи, питают кожу, делают более гладкой и эластичной; полидоканол купирует зуд; мочевины (компонент натурального увлажняющего фактора кожи) удерживает влагу в коже, предохраняет ее от пересыхания, поддерживает баланс микробиома кожи; экстракты (алоэ вера, ромашки и календулы) устраняют покраснение, раздражение, тонизируют и успокаивают кожу; витамин Е оказывает антиоксидантное действие. За счет входящих в состав средства Неотанин Комфорт Плюс увлажняющих компонентов и противозудных активных молекул препарат позволяет решать две основные проблемы хронических заболеваний кожи – устранение зуда и восстановление барьерной функции.

Оценку эффективности комбинированных методов терапии, включающих применение крема Неотанин Комфорт Плюс, проводили с учетом качественных характеристик и барьерной функции кожи, а также динамики индекса зуда через 4 недели в сравнении с показателями до терапии.

Содержание воды в роговом слое эпидермиса (глубина до 100 мкм) исследовалось методом корнеометрии, которая проводилась с помощью аппарата «Скин-о-мат» (Skin-o-mat, Cosmomed, Германия). Данная методика основана на измерении электрической емкости кожи, по которой можно косвенно судить о содержании в ней воды. За основной параметр корнеометрии принимается диэлектрическая емкость самой воды, которая равна 81.

Уровень ТЭПВ (трансэпидермальная потеря воды) исследовался с помощью аппарата TEWA-meter MPA 580 Courage + Khazaka (Германия). За норму принимались значения у здоровых пациентов с отсутствием кожных заболеваний в анам-

незе и сопутствующей соматической патологией, влияющей на состояние кожных покровов. Нормальная, здоровая кожа, в полной мере выполняющая свою барьерную функцию, характеризуется достаточно низким уровнем ТЭПВ – до 14 г/м².

В работе использовался индекс зуда Behavioral rating scores (BRS), который состоит из двух вопросов и используется для анализа выраженности зуда и вызываемого им нарушения повседневной деятельности в дневное и ночное время. Пациент отвечает на оба вопроса и полученные баллы суммируются так, что минимально возможное значение баллов – 0, а максимально возможное – 8 баллов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы Statistica 10 с применением методов для малых выборок.

Результаты исследования

После комплексной терапии показатель корнеометрии, отражающий увлажненность кожи, улучшился у всех пациентов. При атопическом дерматите показатель увеличился в среднем на 21 %, при экземе – на 20 %, при псориазе – на 22 %, при кожном зуде – на 12 % (рис. 3). Меньшее значение при кожном зуде, по-видимому, объясняется более высокими исходными значениями показателя корнеометрии.

Уровень трансэпидермальной потери воды до лечения был значительно повышен по сравнению с нормальным значением и составил от $24,7 \pm 1,1$ г/м² в час при атопическом дерматите ($p < 0,01$) до $17,4 \pm 0,6$ г/м² в час ($p < 0,01$) при кожном зуде против нормы $13,4 \pm 1,0$ г/м² в час. После терапии ТЭПВ снизился: при атопическом дерматите – на 19,8 % ($18,9 \pm 1,3$ г/м² в час; $p = 0,0139$), при экземе – на 22,8 % ($14,9 \pm 0,7$ г/м² в час; $p = 0,0108$), при псориазе – на 21,8 % ($17,6 \pm 0,5$ г/м² в час; $p = 0,0075$), при кожном зуде – на 18,4 % ($14,2 \pm 1,3$ г/м² в час; $p = 0,0124$) (рис. 4).

До терапии у всех пациентов, включенных в исследование, отмечался зуд различной степени выраженности. Наиболее высокие значения отмечались у пациентов с кожным зудом и атопическим дерматитом. После терапии положительная динамика в отношении купирования зуда отмечалась у всех пациентов. Так, значение суммарного индекса BRS снизилось при атопическом дерматите в 2,3 раза ($3,1 \pm 0,7$ балла; $p = 0,0126$), при экземе – в 12,3 раза ($0,4 \pm 0,1$ балла; $p = 0,0087$); псориазе – в 6,3 раза ($0,6 \pm 0,2$ балла; $p = 0,0143$); кожном зуде – в 2,9 раза ($2,5 \pm 0,7$ балла; $p = 0,0076$) (рис. 5).

Побочные эффекты не наблюдались ни в одном клиническом случае, переносимость крема Неотанин Комфорт Плюс была хорошей. Все пациенты дали положительную оценку органолептическим свойствам и отметили удобство применения, легкость распределения на коже, хорошую впитываемость, практически отсутствие жирного блеска и липкости.

Таблица
Терапия пациентов, находившихся под наблюдением

Диагноз (количество пациентов), степень тяжести	Основная терапия	Адъювантная терапия
Атопический дерматит ($n = 7$), SCORAD $11,3 \pm 1,6$ балла	Топические ГКС – 1–2 раза в день	Неотанин Комфорт Плюс – 2 раза в день
Экзема ($n = 7$), EASI $14,2 \pm 2,3$ балла	Комбинированные с ГКС препараты – 2 раза в день	
Псориаз ($n = 6$), PASI $8,7 \pm 1,1$ балла	Бетаметазон + кальципотриол – 1 раз в день	
Кожный зуд (идиопатический) ($n = 6$)	Топические ГКС – 1–2 раза в день	

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды.

Выводы

Включение в комплексную терапию у пациентов с атопическим дерматитом, псориазом, экземой или кожным зудом топического средства Неотанин Комфорт Плюс способствует разрешению клинических симптомов дерматозов в виде восстановления кожного барьера и купирования зуда.

Применение крема Неотанин Комфорт Плюс в комбинации с лекарственной топической терапией (ГКС, многокомпонентные препараты) обладает высокой эффективностью и безопасностью у пациентов с атопическим дерматитом, экземой, псориазом или кожным зудом, что позволяет рекомендовать его для применения в широкой клинической практике.

Список литературы / References

1. Тамразова О.Б. Синдром сухой кожи. *Consilium Medicum. Дерматовенерология*. 2014; 3: 25–31. Tamrazova O.B. Dry skin syndrome. *Consilium Medicum. Dermatovenereology*. 2014; 3: 25–31.
2. Тамразова О.Б., Молочков А.В. Ксероз кожи – основной патогенетический фактор развития атопического дерматита. *Consilium Medicum. Дерматовенерология*. 2014; 4: 48–54. Tamrazova O.B., Molochkov A.V. Skin xerosis is the main pathogenetic factor in the development of atopic dermatitis. *Consilium Medicum. Dermatovenereology*. 2014; 4: 48–54.
3. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol* 2000; 4: 978–88.
4. Loden M, Maibach HJ. Treatment of Dry Skin Syndrome. Textbook. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Springer, Part of Springer Science + Business Media. 2012. 3–73 p.
5. Kato A, Fukai K, Oiso N et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol* 2003; 148: 665–9.
6. Myeong Jun Choi, Howard I. Maibach. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2005. T. 6. V. 4. P. 215–223.
7. Проценко Т.В., Проценко О.А. Синдром сухой кожи в дерматологии: механизмы формирования и лечебно-косметический уход. Украин. журн. дерматологии, венерологии, косметологии. 2009; 3: 62–5. Protsenko T.V., Protsenko O.A. Dry skin syndrome in dermatology: mechanisms of formation and medical and cosmetic care. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2009; 3: 62–5.
8. Коваленко Ю.А., Круглова Л.С., Шатохина Е.А. Современные представления о механизмах развития и фармакотерапии кожного зуда. Клиническая дерматология и венерология. 2021. Т. 20. № 1. С. 90–96. Kovalenko Yu.A., Kruglova L.S., Shatkhina E.A. Modern ideas about the mechanisms of development and pharmacotherapy of pruritus. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2021. V. 20. No. 1. P. 90–96.
9. Круглова Л.С., Переверзина Н.О., Коваленко Ю.А. Противозудная терапия как основная составляющая повышения качества жизни пациентов с дерматозами. Медицинский Алфавит. 2020. 6 (420). Том 1. С. 6–11. Kruglova L.S., Pereverzina N.O., Kovalenko Yu.A. Antipruritic therapy as the main component of improving the quality of life of patients with dermatoses. *Medical Alphabet*. 2020. 6 (420). V. 1. P. 6–11.

Статья поступила / Received 24.08.21

Получена после рецензирования / Revised 20.09.21

Принята в печать / Accepted 27.09.21

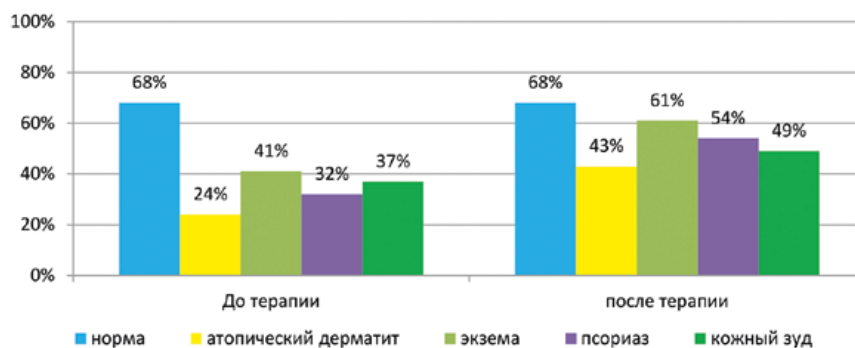


Рисунок 3. Показатели корнеометрии у пациентов с атопическим дерматитом, экземой, псориазом и кожным зудом до и после терапии с использованием крема Неотанин Комфорт Плюс.

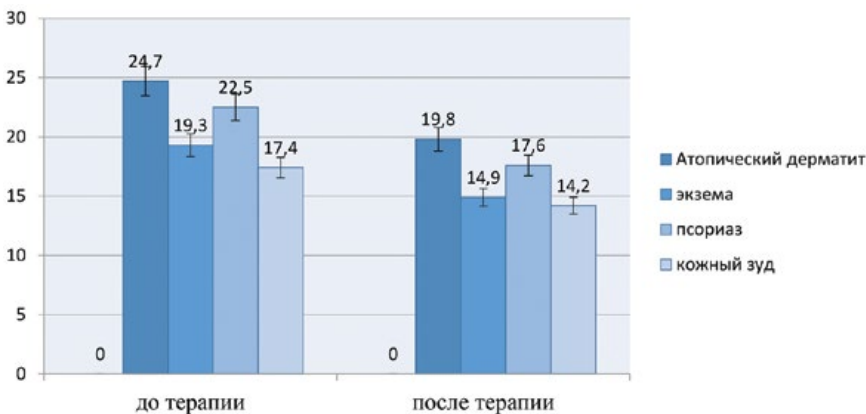


Рисунок 4. Показатели тэваметрии (г/м² в час) у пациентов с атопическим дерматитом, экземой, псориазом и кожным зудом до и после терапии с использованием крема Неотанин Комфорт Плюс.

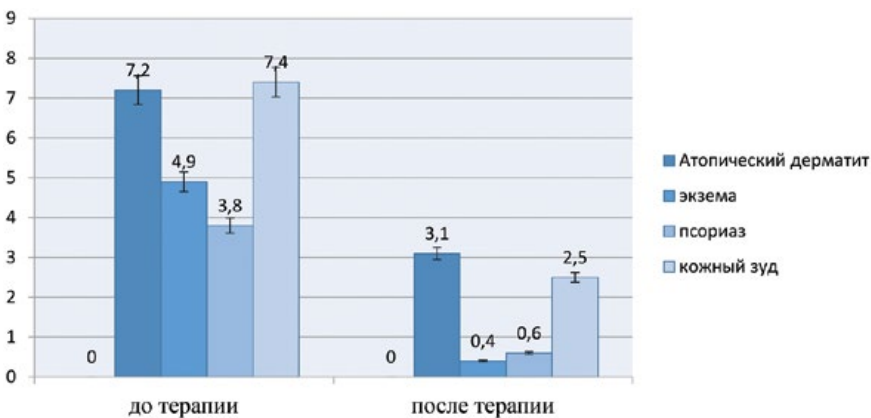


Рисунок 5. Показатели индекса зуда (BRS) у пациентов с атопическим дерматитом, экземой, псориазом и кожным зудом до и после терапии с использованием крема Неотанин Комфорт Плюс.

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹.
ORCID: 0000-0002-5044-5265

Типаева Екатерина Владимировна, врач-дерматовенеролог². ORCID: 0000-0001-7821-4736

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

²ГУЗ «Саратовский областной клинический кожно-венерологический диспансер», г. Саратов

Автор для переписки: Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: kruglovals@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Типаева Е.В. Вопросы противозудной терапии на фоне ксероза кожи. Медицинский алфавит. 2021; (27): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-37-40>

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹.
ORCID: 0000-0002-5044-5265

Tipaeva Ekaterina V., dermatovenereologist².
ORCID: 0000-0001-7821-4736

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

²Saratov Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Saratov, Russia

Corresponding author: Kruglova Larisa S. E-mail: kruglovals@mail.ru

For citation: Kruglova L.S., Tipaeva E.V. Antipruritic therapy issues on background of skin xerosis. *Medical alphabet*. 2021; (27): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-37-40>



Неотанин®

КОМФОРТ ПЛЮС, КРЕМ 250 МЛ

НОВИНКА!



УСТРАНЯЕТ:

- СУХОСТЬ, ЗУД
- СЯНУТОСТЬ
- РАЗДРАЖЕНИЕ КОЖИ

www.neotanin.ru

Актуальные вопросы терапии пациентов с сочетанием подтипов розацеа

А. С. Круглова, Ю. И. Матушевская

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

²ГБУЗ Московской области «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», г. Люберцы

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Розацеа – хронический воспалительный дерматоз преимущественно центрофациальной локализации. Для клинической картины характерны разнообразные симптомы сосудистого и воспалительного характера, часто отмечается их сочетание. Терапия пациентов проводится с учетом преимущественной клинической симптоматики. Основным препаратом лечения папуло-пустулезного подтипа является ивермектин. Учитывая наличие сосудистого компонента при папуло-пустулезном подтипе, актуальным является изучение эффективности и безопасности комбинированного применения фототехнологий и ивермектина.

Материал и методы. В зависимости от терапии пациенты с сочетанием эритемато-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов розацеа были распределены на три группы: 1-я группа (33 больных) получала процедуры ИЛК и топическую терапию ивермектином, 2-я группа (32 больных) – процедуры с неодимовым лазером и ивермектином наружно, 3-я группа (21 пациент) – процедуры широкополосным некогерентным светом и ивермектин. Оценка эффективности проводилась с использованием визиосканирования, с учетом дерматологического индекса GSS (Global Severity Score), дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС).

Результаты исследования. По данным суммарного индекса ДИШС, наибольшая эффективность в купировании и воспаления, и сосудистого компонента наблюдалась во 2-й (89,6%) и 3-й (93,8%) группах, несколько ниже – в 1-й группе (73,2%). Совокупная оценка эффективности комбинированных методов показала, что положительный результат был получен у всех пациентов, при этом в соответствии с показателем GSS клиническая ремиссия (снижение ДИШС на 100%) отмечалась у 51,5, 78,1 и 76,2% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Значительное улучшение (снижение ДИШС на 90%) – у 42,4, 18,8 и 23,8% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно.

Выводы. Комбинированное применение ивермектина и различных видов фототехнологий является высокоэффективным и безопасным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: розацеа, подтипы розацеа, папуло-пустулезный подтип, эритемато-телеангиэктатический подтип, сочетание подтипов, ивермектин, импульсный лазер на красителях, неодимовый лазер, IPL-терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current issues in treatment of patients with combination of rosacea subtypes

L. S. Kruglova, Yu. I. Matushevskaya

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

²Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary, Lyubertsy, Russia

SUMMARY

Relevance. Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis of predominantly centrofacial localization. The clinical picture is characterized by a variety of symptoms of a vascular and inflammatory nature, their combination is often noted. Patient therapy is carried out taking into account the predominant clinical symptoms. The main drug for the treatment of the papulopustular subtype is ivermectin. Considering the presence of a vascular component in the papulopustular subtype, it is relevant to study the efficacy and safety of the combined use of phototechnology and ivermectin.

Material and methods. Depending on the therapy, the patients with a combination of erythematotelangiectatic and papulopustular subtypes of rosacea were divided into three groups: group 1 (33 patients) received IPL procedures and topical ivermectin therapy, group 2 (32 patients) – neodymium laser procedures and ivermectin, group 3 (21 patients) received broadband incoherent light procedures and ivermectin. Evaluation of the effectiveness was carried out using visual scanning, taking into account the dermatological index GSS (Global Severity Score), the dermatological index of the symptoms scale (DISS).

Research results. According to the data of the total DISS index, the greatest efficiency in the relief of both inflammation and the vascular component was observed in groups 2 (89.6%) and 3 (93.8%), slightly lower in group 1 (73.2%). The cumulative assessment of the effectiveness of the combined methods showed that a positive result was obtained in all patients, while, in accordance with the GSS indicator, clinical remission (decrease in DISS by 100%) was observed in 51.5, 78.1 and 76.2% in groups 1, 2 and 3, respectively. Significant improvement (decrease in DISS by 90%) in 42.4, 18.8 and 23.8% in groups 1, 2 and 3, respectively.

Conclusions. The combined use of ivermectin and various types of phototechnology is highly effective and safe.

KEY WORDS: rosacea, rosacea subtypes, papulopustular subtype, erythematotelangiectatic subtype, combination of subtypes, ivermectin, pulsed dye laser, neodymium laser, IPL therapy.

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

Актуальность проблемы

Розацеа – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся центрофациальной эритемой, в ряде случаев воспалительными элементами папулами и пустулами, реже фиматозными изменениями и глазными симптомами. В России, по данным исследования RISE, заболеваемость отмечается в пределах 5 % [1, 2]. Для большинства пациентов с розацеа характерно снижение

качества жизни с разной степенью нарушений психоэмоционально статуса, а также депрессивно-тревожные тенденции [3]. Пациенты отмечают чувство неуверенности в себе, снижение настроения, эмоциональную лабильность, подавленность, плаксивость, раздражительность, избегающее поведение, сложности в межличностном общении [4].

Таблица 1
Подтипы и степень тяжести розацеа

Подтип розацеа	Легкая степень тяжести	Среднетяжелая степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Подтип I – эритемато-телеангиэктатический (ЭТПР)			
Эритема	Незначительная сначала нестойкая, а потом – стойкая эритема	Умеренная стойкая эритема	Выраженная эритема
Приливы	Редкие эпизоды внезапного покраснения	Частые эпизоды внезапного покраснения	Частые продолжительные эпизоды внезапного покраснения
Телеангиэктазии	Мелкие, едва заметные телеангиэктазии	Заметные телеангиэктазии	Множественные заметные телеангиэктазии
Подтип II – папуло-пустулезный (ПППР)			
Папулы/пустулы	Малое количество папул/пустул	Умеренное количество папул/пустул	Множественные папулы и пустулы, могут сливаться в бляшки
Подтип III – фиматозный			
Эритема	Легкая эритема	Умеренная эритема	Выраженная эритема
Отек	Незначительный отек	Умеренный отек	Выраженный отек
Гиперплазия тканей	Расширенные устья салыно-волосного аппарата («поры»)	Увеличение объема тканей	Выраженное увеличение объема ткани
Подтип IV – офтальморозацеа			
Субъективные симптомы	Незначительные сухость, зуд	Жжение, пощипывание	Боль, слезоточивость
Воспаление век	–	Блефарит, халазион, гордеолум	Выраженный блефарит, эписклерит
Симптомы со стороны конъюнктивы	Незначительная конъюнктивальная инъекция	Умеренная конъюнктивальная инъекция Конъюнктивальные телеангиэктазии	Конъюнктивальная и перикорнеальная инъекция Конъюнктивальные телеангиэктазии

Научные исследования расширили наше представление о патогенезе и патофизиологии розацеа, в то же время клинический опыт показал необходимость в обновленном подходе к диагностике, классификации и лечению. Так, в клиническом течении розацеа, помимо подтипов, целесообразно выделять стойкие клинические признаки, которые присутствуют с различной степенью выраженности постоянно (эритема, телеангиэктазии, фиматозные изменения) и периодически возникающие симптомы (эритема, папулы, пустулы) [5]. Эти параметры крайне важны при выборе тактики ведения пациентов в плане достижения конечной цели и длительного контроля над заболеванием. Поэтому в настоящее время актуальным остается вопрос клинической классификации. Кроме того, последние научные данные показали, что разнообразные особенности розацеа могут носить стадийный характер [6]. Это говорит о том, что фиксированная центрофациальная эритема может прогрессировать с развитием воспалительных элементов – папул и пустул и потенциально привести (в небольшом проценте случаев) к последующему развитию фимы [7]. Это подтверждается и наблюдениями, что у пациентов, которые успешно прошли лечение в отношении воспалительных элементов, эритема имела тенденцию к купированию.

В течении розацеа в настоящий момент рекомендуется выделять подтипы, а также степень тяжести внутри подтипа (табл. 1). Следует отметить, что у одного пациента может отмечаться клинически до четырех подтипов одновременно [1, 2].

Основополагающие принципы для успешного лечения пациентов с розацеа [1, 8]:

- исключение или уменьшение влияния факторов, провоцирующих развитие розацеа или усугубление симптомов розацеа;

- адекватный ежедневный уход за чувствительной кожей при розацеа;
- использование очищающих и увлажняющих дерматокосметических средств;
- применение косметических средств с фотозащитой SPF 30+ в любое время года;
- лечение розацеа должно быть персонализированным и основано на клинической картине заболевания;
- необходимо назначать лекарственные препараты с доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности с возможностью их применения в качестве долгосрочной поддерживающей терапии;
- показано использование методов физиотерапии в виде монотерапии или в комбинации с лекарственной терапией.

Полиэтиологичность и многочисленные пути патогенеза розацеа объясняют трудности в лечении и последующей реабилитации пациентов, а также в тактике выбора поддерживающей терапии. Согласно российским клиническим рекомендациям и многочисленным публикациям, в терапии данного дерматоза обосновано использование местных и пероральных антимикробных препаратов (группа тетрациклинового ряда, макролиды, нитроимидазолы), системных ретиноидов (изотретиноин от низких до средних доз), ивермектина, метронидазола, бримонидина, местных ретиноидов, азелаиновой кислоты, ингибиторов кальциневрина; применение фототерапии и аппаратной физиотерапии для лечения сосудистого компонента, контурное моделирование и хирургические лечение в тяжелых случаях фиматозных изменений [1, 9, 10]. Выбор метода терапии и объем мероприятий определяются множеством триггерных факторов, степенью тяжести розацеа [11].

Согласно ряду международных публикаций, клиническим рекомендациям и нашему опыту применения, наиболее эффективным препаратом для терапии ПППР является ивермектин. Было показано, что он способствует купированию всех симптомов ПППР, проявляя противовоспалительные свойства через ингибирование NF-κB – пути (nuclear factor κB – транскрипционный фактор, который играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях), что приводит к уменьшению образования провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β и TNF-α. Антипаразитарное действие ивермектина осуществляется за счет способности связываться с глутамат-связанными хлористыми каналами разных паразитов, в том числе клеща демодекса (антидемодекозное действие). Ивермектин применяется раз в сутки на ночь до достижения состояния чистой кожи, как правило, курс составляет 3–6 месяцев с последующей поддерживающей терапией ежедневно или в интермиттирующем режиме (1 раз в день на ночь, 2–3 раза в неделю) до 1 года [1, 2, 12].

В реальной клинической практике актуальными остаются вопросы комбинированных методик, что обусловлено сочетанием подтипов розацеа с различной степенью выраженности симптомов. В этом плане представляет интерес изучения комбинаций лекарственной терапии и лазерных процедур, обладающих высокой эффективностью в отношении сосудистого и воспалительного компонентов.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 86 пациентов с сочетанием эритемато-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов розацеа. Среди пациентов преобладали женщины – 57 (%). Средний возраст составил $37,8 \pm 3,4$ года. Длительность заболевания в среднем составила $9,2 \pm 3,2$ года. У всех пациентов был диагностирован смешанный подтип розацеа ЭТПР + ПППР.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, фототип кожи I–II–III по классификации Фитцпатрика, пациенты с сочетанием подтипов, подписание информированного согласия.

Критерии не включения в исследование: предполагаемая низкая комплаентность к лечению, участие пациента в других исследованиях, психические расстройства, хронические соматические заболевания в стадии обострения, острые воспалительные заболевания, диагностированные фотодерматозы или светочувствительность, прием фотосенсибилизирующих лекарств, беременность и период лактации.

В зависимости от терапии пациенты были распределены на три группы: 1-я группа (33 больных) получали процедуры ИЛК и топическую терапию ивермектином, 2-я группа (32 больных) – процедуры неодимового лазера и ивермектин, 3-я группа (21 пациент) – процедуры широкополосным некогерентным светом и ивермектин. Ивермектин применяли 1 раз в день на ночь на протяжении 4 месяцев, в том числе на фоне применения фототерапии, в дальнейшем препарат использовали в интермиттирующем режиме (1 раз в день на ночь, 2–3 раза в неделю) на протяжении 6–8 месяцев. На протяжении всего периода наблюдений все пациенты использовали специализированную дерматокосметику (линейку из трех средств Cetaphil®

для чувствительной кожи, склонной к покраснениям) в виде бережного очищения и утреннего (вечернего) ухода.

В 1-й группе использовался лазер на основе красителей (ИЛК, 595 нм). Данная длина волны считается наиболее эффективной для поглощения гемоглобином и селективного воздействия на сосудистый компонент без повреждения окружающих эпидермально-дермальных структур в зоне воздействия. Запатентованная ДЕКА инновационная система с использованием Right Light™ – импульсный режим. Использовались следующие параметры: 90–110 Дж плотность энергии – 10–15 Дж/см², длительность импульса – 3–8 мс, размер пятна – 2–5 мм. На курс – четыре процедуры с интервалом 2 недели. Параметры для купирования эритемы: осуществляется один проход, размер пятна – 2–3, длительность импульса – 5–8 мс, мощность – 90 Дж. Для телеангиоэктазий параметры варьировали в зависимости от диаметра сосудов и глубины их залегания: для более глубоких и с большим диаметром выбирали режим мощность 90–110 Дж, длительность импульса – 3–5 мс, диаметр пятна – 2–3 см². Воздействие проводили без перекрытия полей облучения. На курс – 3–4 процедуры, проводимые раз в 2 недели.

Во 2-й группе производилось множественное наложение субмиллисекундного неодимового 1064 нм лазерного излучения низкой плотности энергии с высокой пиковой мощностью в квазинепрерывном режиме, приводящей к кумуляции световой энергии в обрабатываемой области. Параметры лазеротерапии: плотность потока лазерного излучения 13 Дж/см²; длительность импульса – 0,3 мс, частота подачи импульса – 10 Гц; количество импульсов – до 10000 импульсов на всю площадь кожи лица, кроме кожи век. Количество проходов – 3–5 до появления слабой гиперемии. На курс – четыре процедуры, проводимые раз в 2 недели.

Фототерапия широкополосным некогерентным светом – IPL-терапия (длина волны 440–950 нм) проводилась в 3-й группе с использованием системы Harmony XL AFT VP 540 компании Alma Lasers. В течение исследования параметры воздействия не подвергались изменению и были следующими для лечения воспалительной эритемы: фильтр отсечки 540 нм; флюенс – 10–12 Дж/см², импульс – 12 мс, размер пятна составлял 6,4 см², для лечения телеангиоэктазий в зависимости от диаметра сосуда: флюенс – 15–19 Дж/см², импульс – 12–15 мс. Количество проходов – 1–3 до появления слабовыраженной эритемы. На курс – шесть процедур, проводимых раз в неделю.

В работе проводилось визиосканирование, использовался цифровой аппарат 3D LifeViz Mini Quantificare с системой 3D. В ходе исследования дерматологический статус оценивался с учетом дерматологического индекса GSS (Global Severity Score), дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС).

Базы данных пациентов формировались с помощью электронных таблиц MS Excel 2010. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы Statistica 10.

Результаты исследования

Все пациенты переносили лечение хорошо, побочные эффекты не отмечались ни в одной группе, что свидетельствует о возможности комбинированного применения ивермектина (Солантра®) и различных фототехнологий.

Таблица 2
Динамика индекса ДИШС (баллы) до и после лечения

Клинический признак	Группа 1, до / после лечения	Группа 2, до / после лечения	Группа 3, до / после лечения
Эритема	3,490,27 / 1,180,06*	2,870,19 / 0,090,01*	3,030,22 / 0,080,01*
Динамика (%)	66,2%	96,8%	97,3%
Папулы	3,280,31 / 0,090,02*	3,54 / 0,050,01*	3,710,29 / 0,030,01*
Динамика (%)	98,2%	98,1%	98,6%
Пустулы	3,160,24 / 0,110,04*	3,660,28 / 0,030,02*	3,170,24 / 0,040,02*
Динамика (%)	97,4%	97,8%	97,7%
Телеангиэктазии	3,120,28 / 1,050,08*	2,760,17 / 0,570,08*	2,580,2** / 0,220,01*
Динамика (%)	66,4%	79,3%	91,4%
Симптом «вспыхивания»	3,650,27 / 1,2309*	2,990,21 / 0,990,09*	3,010,22 / 0,62*
Динамика (%)	66,3%	66,8%	79,4%
Жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи, сухость, отек	3,330,21 / 0,06*	2,010,15** / 0,050,02*	1,870,08** / 0,020,01*
Динамика (%)	98,1%	97,5%	98,9%
Суммарный индекс ДИШС	13,59 ± 1,13 / 3,67 ± 0,12	17,89 ± 1,18 / 1,85 ± 0,16	17,37 ± 1,17 / 1,06 ± 0,14
Динамика (%)	73,2%	89,6%	93,8%

Примечание: * – сравнение с показателем до лечения при $p < 0,01$; ** – сравнение между подгруппами при $p < 0,01$.

По данным визиосканирования с 3D-моделированием показана эффективность комбинированных методов, включающих фототехнологии и ивермектин в отношении сосудистого компонента.

В 1-й группе (импульсный лазер на красителях + ивермектин) хорошие результаты были получены в отношении мелких телеангиоэктазий и эритемы, однако при сравнении более значимые результаты отмечались после воздействия неодимового лазера (2-я группа) и IPL-терапии (3-я группа) (рис. 1).

Во 2-й и 3-й группах отмечалось уменьшение полнокровия сосудов микроциркуляторного русла, телеангиоэктазии, вне зависимости от диаметра сосудов, после терапии у большинства пациентов не визуализировались (рис. 2, 3).

В соответствии с динамикой индекса ДИШС в отношении воспалительного компонента (папулы, пустулы) отмечались сопоставимые результаты в группах исследования, что, по-видимому, обусловлено применением ивермектина. По данным суммарного индекса ДИШС, наибольшая эффективность в купировании и воспаления, и сосудистого компонента наблюдалась во 2-й (89,6%) и 3-й (93,8%) группах, несколько ниже – в 1-й группе (73,2%).

Совокупная оценка эффективности комбинированных методов показала, что положительный результат был получен у всех пациентов, при этом, в соответствии с показателем GSS,



Рисунок 1. Результаты 3D-визиосканирования у пациентки 1-й группы.

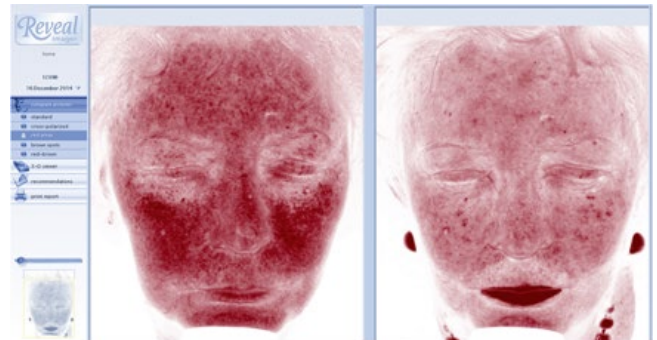


Рисунок 2. Результаты 3D-визиосканирования у пациентки 2-й группы.

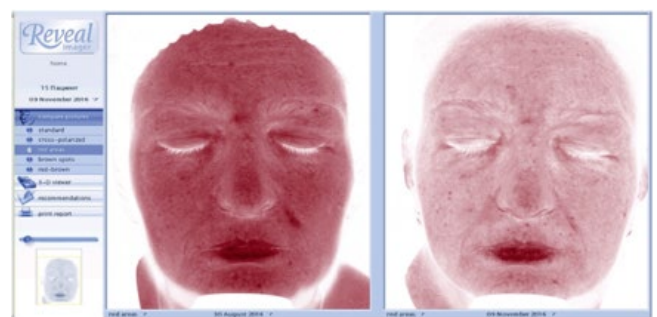


Рисунок 3. Результаты 3D-визиосканирования у пациентки 3-й группы.

клиническая ремиссия (снижение ДИШС на 100%) отмечалась у 51,5, 78,1 и 76,2% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Значительное улучшение (снижение ДИШС на 90%) у 42,4, 18,8 и 23,8% – в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Клиническая ремиссия (чистая кожа) и значительное улучшение (практически чистая кожа) являются основными целями терапии пациентов с розацеа при сочетании подтипов. Для состояния «практически чистая кожа» допускается наличие стойких симптомов, касающихся сосудистого компонента (незначительная эритема, телеангиоэктазии).

Отдаленные результаты наблюдений (12 месяцев после проведенного курса комплексной терапии) показали целесообразность применения ивермектина по интермиттирующей схеме (1 раз в сутки на ночь, 2–3 раза в неделю в течение 6–8 месяцев).

Таблица 3
Показатели GSS

Эффективность (%)	Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 32)	Группа 3 (n = 21)
Клиническая ремиссия	51,5% (17 пациентов)	78,1% (25 пациентов)	76,2% (16 пациентов)
Значительное улучшение	42,4% (14 пациентов)	18,8% (6 пациентов)	23,8% (5 пациентов)
Улучшение	6,1% (2 пациента)	3,1% (1 пациент)	0
Незначительное улучшение	0	0	0

Клинические примеры



Рисунок 4. Пациентка 1-й группы: сочетание ЭТПР и ПППР с преобладанием в клинической картине сосудистого компонента. Эффективность ИАК и ивермектина.



Рисунок 5. Пациентка 2-й группы: сочетание ЭТПР и ПППР с преобладанием в клинической картине воспалительного компонента. Эффективность неодимового лазера и ивермектина.



Рисунок 6. Пациентка 3-й группы: сочетание ЭТПР и ПППР с выраженным сосудистым и воспалительным компонентом. Эффективность IPL-терапии и ивермектина.

Выводы

1. Комбинированное применение фототерапии и ивермектина является высокоэффективным методом терапии с хорошей переносимостью у пациентов с сочетанием ЭТПР и ПППР.
2. При сочетании подтипов ЭТПР и ПППР с преобладанием в клинической картине сосудистого компонента (телеангиоэктазии, эритема) целесообразно проведение ИЛК на фоне лечения ивермектином.

3. При сочетании ЭТПР и ПППР с преобладанием в клинической картине воспалительного компонента (папулы, пустулы) целесообразно проведение процедур неодимового лазера на фоне терапии ивермектином.
4. Комбинированное применение широкополосного некогерентного света и ивермектина показано вне зависимости от преобладания в клинической картине сосудистого или воспалительного компонента.
5. С целью пролонгации достигнутого эффекта всем пациентам целесообразно после основного курса терапии поддерживающее лечение с применением ивермектина по интермиттирующей схеме (1 раз в день на ночь, 2–3 раза в неделю на протяжении 6–12 месяцев).

Список литературы / References

1. Акне и розацеа. Под редакцией Кругловой Л. С. ГЭОТАР-Медиа. 2021. 207 с. Acne and rosacea. Edited by L. S. Kruglova GEOTAR-Media. 2021. 207 p.
2. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M; RISE study group. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar; 30 (3): 428–34.
3. Haliou B, Cribier B, Frey M, et al. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: 163–168.
4. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, et al. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 719–725.
5. Elewski BE. Results of a national rosacea patient survey: common issues that concern rosacea sufferers. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8: 120–123.
6. Gallo R, Granstein R, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, Thiboutot D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 46: 584–587.
7. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol*. 2017; 26: 659–667.
8. Del Rosso J. Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов. Вестник дерматологии. № 2. 2016. С. 23–33.
9. Del Rosso J. Skin rosacea: pathogenesis, clinical manifestations, current recommendations for patient management. *Dermatology Bulletin*. No. 2. 2016. P. 23–33.
10. Агафонова Е. В., Круглова Л. С., Софинская Г. В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. Физиотерапевт. 2018. № 4. С. 23–33.
11. Агафонова Е. В., Круглова Л. С., Софинская Г. В. Розацеа: Current Issues in Physical Therapy. *Physiotherapist*. 2018. No. 4. P. 23–33.
12. Шаршунова А. А., Круглова Л. С., Котенко К. В., Софинская Г. В. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2017. Том 16. № 6. С. 284–290.
13. Sharshunova A. A., Kruglova L. S., Kotenko K. V., Sofinskaya G. V. Etiopathogenesis and possibilities of laser therapy of erythematous-telangiectatic rosacea subtype. *Physiotherapy, balneology, rehabilitation*. 2017. Vol. 16. No. 6. P. 284–290.
14. Шаршунова А. А., Круглова Л. С., Софинская Г. В., Суркин С. И. Анализ эффективности монотерапии неодимовым лазером (1064 нм) в лечении пациентов с эритематозно-телеангиэктатической розацеей. Медицинский алфавит. 33 (330). 2017. С. 36–45.
15. Sharshunova A. A., Kruglova L. S., Sofinskaya G. V., Surkin S. I. Analysis of the effectiveness of monotherapy with a neodymium laser (1064 nm) in the treatment of patients with erythematous-telangiectatic rosacea. *Medical Alphabet*. 33 (330). 2017. P. 36–45.
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Солантра®. РУ № ЛП-003692. Instructions for the medical use of the medicinal product Solantra®. RU No. LP-003692.

Статья поступила / Received 24.08.21
Получена после рецензирования / Revised 20.09.21
Принята в печать / Accepted 27.09.21

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Матушевская Юлия Игоревна, к.м.н., гл. врач²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва
²ГБУЗ Московской области «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», г. Люберцы.

Автор для переписки: Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: kruglovals@mail.ru.

About authors

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

Matushevskaya Yulia I., PhD Med, chief physician²

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia
²Lyubertsy Dermatovenereologic Dispensary, Lyubertsy, Russia

Corresponding author: Kruglova Larisa S. E-mail: kruglovals@mail.ru.

Для цитирования: Круглова Л. С., Матушевская Ю. И. Актуальные вопросы терапии пациентов с сочетанием подтипов розацеа. Медицинский алфавит. 2021; (27): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-42-46>.

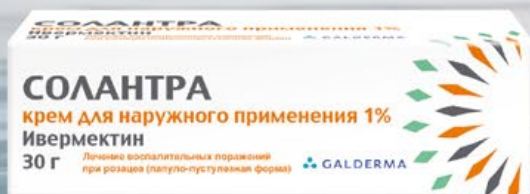
For citation: Kruglova L. S., Matushevskaya Yu. I. Current issues in treatment of patients with combination of rosacea subtypes. *Medical alphabet*. 2021; (27): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-42-46>



НА
60%
больше[†] пациентов
достигли результата
«чистая кожа» («clear»
IGA=0)* по сравнению
с метронидазолом^{†1§}



ОДИН РАЗ В ДЕНЬ
СОЛАНТРА®
1% ИВЕРМЕКТИНА КРЕМ



ВРЕМЯ ПЕРЕМЕН



КОНЦЕПЦИЯ «ЧИСТОЙ КОЖИ» ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЗАЦЕА («CLEAR» IGA=0)*

Значительное уменьшение числа воспалительных элементов заметно уже с 3-й недели терапии розацеа^{†,1}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ КРЕМА СОЛАНТРА® (ИВЕРМЕКТИН 1%)

Перед применением лекарственного препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

Лекарственная форма: крем для наружного применения (ивермектин 1%). **Показания к применению:** Лечение воспалительных поражений кожи при розацеа (папуло-пустулезная форма) у взрослых пациентов. **Способ применения и дозы:** один раз в день на протяжении периода длительностью до 4 месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить. При отсутствии улучшения после 3 месяцев применения лечение следует прекратить. Небольшое количество крема (размером с горошину) нанести на кожу каждой из пяти зон лица: лоб, подбородок, нос и щеки. Только для наружного применения. Распределить по всему лицу, избегая попадания в глаза, на губы и слизистые оболочки. Данные о применении препарата у пациентов младше 18 лет отсутствуют. У пациентов с нарушением функции почек и пожилых пациентов корректировка дозы не требуется. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата; Беременность;

Период грудного вскармливания; Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата для данной возрастной категории не изучалась). **Особые указания и меры предосторожности:** После высыхания лекарственного препарата можно наносить косметические средства. Сразу же после нанесения крема необходимо вымыть руки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени препарат должен применяться с осторожностью. Солантра® содержит: цетиловый спирт и стеариловый спирт, которые могут вызывать местные реакции со стороны кожи (например, контактный дерматит); метилпарагидроксибензоат (E218) и пропилпарагидроксибензоат (E216), которые могут вызывать аллергические реакции (в т. ч. замедленного типа); пропиленгликоль, который может вызывать раздражение кожи. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** исследований по изучению взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводилось. Одновременное применение

крема Солантра® с другими препаратами для наружного и системного применения для лечения розацеа не изучено. Результаты исследований in vitro свидетельствуют о том, что ивермектин преимущественно метаболизируется ферментами цитохрома CYP3A4. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении ивермектина с мощными ингибиторами CYP3A4, поскольку концентрация препарата в плазме крови может значительно повышаться. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** препарат не рекомендуется применять в период беременности. Риск для грудного ребенка не может быть исключен. В случае необходимости применения препарата следует проконсультироваться с лечащим врачом для принятия решения о прекращении грудного вскармливания. **Побочное действие:** в клинических исследованиях самые частые нежелательные реакции, как правило, характеризовались легкой или средней степенью тяжести и обычно ослабевали при продолжении терапии.

Нежелательные реакции включают: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): чувство жжения кожи; нечасто (от $> 1/1000$ до $< 1/100$): раздражение кожи, зуд, сухость кожи; неизвестно: эритема, контактный дерматит, аллергический дерматит, обострение розацеа, отек лица. **Форма выпуска:** Ламинированная туба 30 г. **Условия отпуска:** по рецепту. **Примечание:** перед началом применения ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

Солантра® (крем ивермектина 1%), регистрационный номер: ЛП-003692.

Претензии потребителей направлять по адресу
ООО «ГАЛДЕРМА» 125284, Москва,
Ленинградский проспект, дом 31А, стр.1, эт. 21,
пом.ком. 1. Тел.: +7 495 540 50 17

GALDERMA
EST. 1981

[†] Основной конечной точкой исследования считалось относительное (%) уменьшение числа воспалительных элементов в период от исходной оценки до конца 16-й недели; эффективность крема СОЛАНТРА® статистически значимо превышала эффективность крема с метронидазолом, 0.75% (83 % по сравнению с 73,7 %; $p < 0,001$) к 16-й неделе¹

^{†1} (34,9–21,7)/21,7 = 0,608; данный показатель свидетельствует о том, что число пациентов с результатом «чистая кожа» (IGA 0; $n = 167$) в конце периода лечения (16-я неделя) в группе, применявшей крем СОЛАНТРА®, было на 60 % больше, чем в группе, применявшей крем с метронидазолом 0.75% ($n = 105$)¹. Многоцентровое, слепое для исследователя, рандомизированное исследование III фазы в параллельных группах, по сравнению эффективности и безопасности препарата Солантра®, крем для наружного применения ивермектин 1%, один раз в сутки с 0,75% кремом метронидазола два раза в сутки у 962 пациентов в возрасте 18 лет и старше с умеренными или тяжелыми воспалительными элементами при розацеа (показатель IGA 3 или 4) в течение 16-недельного периода лечения¹

[§] Выраженность розацеа, оцениваемая исследователем по 5-балльной шкале общей оценки исследователя (IGA) для определения успешности лечения, соответствовала результатам «чистая кожа» (IGA 0) или «почти чистая кожа» (IGA 1). Конечная оценка IGA 0 означает результат «чистая кожа» — полное отсутствие воспалительных элементов

Список литературы:

1. Taieb A, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol 2015;172:1103–1110.

Almost is not clear – почти чисто не значит чисто (дословный перевод с английского языка)

¹IGA (Investigator Global Assessment scale) – шкала общей оценки исследователя, от 0 до 4-х баллов, где (IGA=0) – чистая кожа «clear», отсутствие воспалительных элементов, нет эритемы; а 4 балла (IGA=4) – тяжелая степень.

Случай буллезного пемфигоида у пациентки с псориазом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

Н. С. Руднева^{1,2}, Т. Г. Садунашвили¹, Я. Ю. Чумакова¹, Э. В. Натарева¹, А. В. Лосев³

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

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

³ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», г. Тула

РЕЗЮМЕ

В статье приводится случай буллезного пемфигоида, развившегося после пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у пациентки с псориазом. Представленное описание подтверждается данными гистологического и серологического исследований, выявлены антитела – иммуноглобулины IgG к антигенам базальной мембраны эпителия BP230-CF и BP180-NC 16A.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, буллезный пемфигойд, псориаз, псориатическая артропатия, нетакимаб, иммуноглобулины G к антигенам BP230-CF и BP180-NC 16A.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case of bullous pemphigoid in patient with psoriasis, after new coronavirus infection COVID-19

N. S. Rudneva, T. G. Sadunashvili, Ya. Yu. Chumakova, E. V. Natarova, A. V. Losev

¹Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

²Tula State University, Tula, Russia

³Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia

SUMMARY

In this work we discuss a case of Bullous pemphigoid (B.P.) developed after pneumonia caused by new coronavirus disease COVID-19 in a patient with psoriasis. Provided description is supported with the data of histological and serologic analysis, the IgG of epithelial basement membrane was detected to antigen BP230-CF and to antigen BP180-NC 16A.

KEY WORDS: COVID-19, bullous pemphigoid, psoriasis, psoriatic arthritis, netakimab.

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

Первые случаи новой коронавирусной инфекции зарегистрированы в Российской Федерации в марте 2020 года. Эпидемия началась в ноябре-декабре 2019 года в Китайской народной республике в г. Ухань (провинция Хубэй), несмотря на жесткие ограничительные мероприятия, направленные на предотвращение распространения заболевания, вызванного оболочным РНК-вирусом семейства *Coronaviridae* рода *Betacoronavirus* подрода *Sarbecovirus* *SARS-CoV-2* [1], проводимые в локации источника, инфекция быстро распространилась по всему миру, приобретая характер пандемии. Новая коронавирусная инфекция стала вызовом для всего медицинского сообщества, столкнувшегося с различными симптомами инфекции, ведущими из которых стали поражения легких с развитием тяжелого респираторного дистресс-синдрома и коагулопатиями, приводящими к летальному исходу в 3–4% случаев. Тропность вируса *SARS-CoV-2* к эпителиоцитам различных органов демонстрировала обширную клиническую картину в стадии манифестации инфекции и позже, в том числе часто с поражением кожных покровов [2, 3, 4].

Впервые дерматологические симптомы, развивающиеся у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, описали итальянские и испанские исследователи, опубли-

ковав атлас в июне 2020 года [4, 5]. Много публикаций отечественных ученых также описывают кожные проявления COVID-19 [6, 7]. Во временных методических рекомендациях «Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», начиная с версии 8, приводится классификация кожных сыпей при COVID-19 [8], разделенная на семь групп, к которым относятся: ангииты кожи, папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай, кореподобные сыпи и инфекционные эритемы, папуло-везикулезные высыпания по типу милиарии или экринной потницы, токсикодермии, крапивница, искусственные поражения кожи (трофические изменения тканей) [1, 8]. Однако дерматологические синдромы, наряду с поражениями сердца, нервной системы, почек, стали встречаться также в постковидном периоде, чаще всего отмечается телогенное выпадение волос, сохраняются проявления токсикодермий, возникают выраженные обострения хронических кожных заболеваний [10, 11, 12, 13, 14]. В научной литературе нам не встретилось описание возникновения хронических дерматозов, имеющих в своей основе разные типы иммунного воспаления у пациентов в постковидном периоде. Мы наблюдали случай буллезного пемфигоида

у пациентки с бляшечным псориазом, развившегося на фоне перенесенной коронавирусной пневмонии тяжелого течения.

Представляемый нами случай является тем более интересным, что оба хронических дерматоза имеют разные иммунологические механизмы воспаления.

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание, генетически детерминированное, в основе патогенеза которого лежит каскад иммунологических реакций, ассоциированных с Th-лимфоцитами, запускающих патологические процессы пролиферации кератиноцитов и повреждение синовиоцитов провоспалительными цитокинами, что приводит к появлению бесполосных морфологических элементов на коже (папул, бляшек), обильного шелушения, возникающих в следствии патогистологических изменений в дерме, сопровождающихся даже при незначительных высыпаниях выраженным отеком, мононуклеарным клеточным инфильтратом в верхних слоях дермы, папилломатозом, микроабсцессами Мунро, периваскулярным воспалительным инфильтратом, расширением, удлинением, извитых капилляров, в эпидермисе наблюдается спонгиоз, очаговый агранулез, акантоз, паракератоз, гиперкератоз, увеличение толщины эпидермиса до пяти раз, увеличение межклеточных пространств с частичным сохранением десмосомальных связей; также поражаются суставные хрящи с возникновением деструктивных изменений, формирующих артропатии с последующим фиброзным и костным анкилозом, приводящим к инвалидизации пациентов [15, 16, 17].

Буллезный пемфигоид – аутоиммунное заболевание, возникающее в возрасте 60–70 лет вследствие появления аутоантител IgG и C3 к трансмембранному белку BP180, BP230 (BRAG2) или коллагену XVII дермоэпидермального соединения, в результате чего нарушаются межклеточные связи в эпидермисе и дерме, гистологически определяются субэпидермальные пузыри, полиморфноядерный клеточный инфильтрат в верхних слоях дермы, в очагах и по периферии определяют-



Рисунок 1. Пациентка Т., 70 лет. Буллезный пемфигоид.

ся эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги. Клинически буллезный пемфигоид характеризуется появлением пузырей с плотной крышкой, серозным содержимым на фоне неизменной кожи или эритемы, первым проявлением могут быть уртикарные высыпания или эритематозные элементы, в ряде случаев могут поражаться слизистые оболочки полости рта, редко слизистые пищевода. Описаны случаи сочетания буллезного пемфигоида с красным плоским лишаем с дебютом в 35–40 лет, легкого течения, редко с пузырчаткой [15].

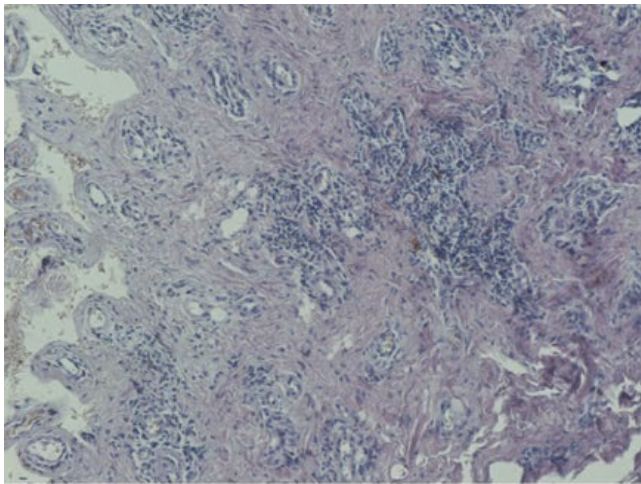
Мы представляем случай наблюдения пациента Т. с диагнозом «буллезный пемфигоид. Псориаз обыкновенный. Псориатическая артропатия».

Пациент Т., женщина, 1951 г.р., считает себя больной псориазом с 1977 года, когда появились высыпания на коже и боли в суставах, начало заболевания ни с чем не связывает. Неоднократно получала как амбулаторное лечение, так и стационарное. На фоне проводимой терапии, как базисной (циклоспорин, метотрексат, ацитретин, ПУВА-терапия), так и генно-инженерными препаратами (секукинумаб, устекинумаб), стойкой ремиссий не отмечала. В связи с тяжестью, распространенностью процесса, часто рецидивирующим течением, резистентностью к стандартной терапии врачебной комиссией ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (ТОККВД) в июле 2019 года было принято решение провести терапию генно-инженерными препаратами, назначен наталиумаб по схеме.

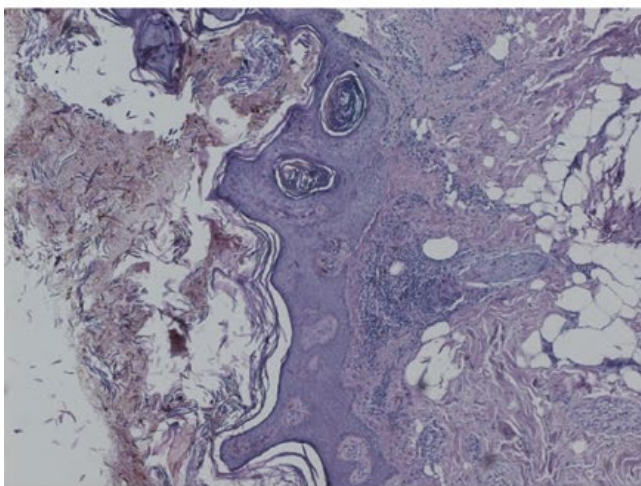
Индекс PASI при поступлении 51,6, ДИКЖ 26. Индекс PASI на 12–16-й неделе 1,2, ДИКЖ 0. Индекс PASI октябрь 2020 года (17 инъекций) 0,9.

Анамнез заболевания COVID-19:

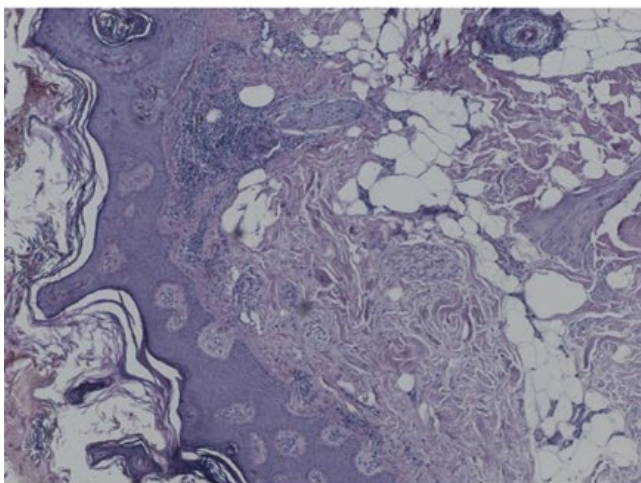
- 05.05.20 был взят по контакту мазок из носоглотки на коронавирусную инфекцию;
- 08.05.20 температура тела повысилась до 39 °С, появились сухой кашель, слабость, головная боль, подтвердилась лабораторно коронавирусная инфекция;
- 11.05.20 госпитализирована каретой скорой помощи в ГУЗ «Тульская областная клиническая больница» (ТОКБ) с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19»;
- Компьютерная томография легких от 11.05.20 – «двусторонняя полисегментарная пневмония вирусного характера, КТ-3. Легочная гипертензия».
- С 11.05.2020 по 2.06.2020 получила стационарное лечение: антибиотикотерапию (азитромицин, левофлоксацин), противомаларийные препараты (гидроксихлорохин), антикоагулянты (фраксипарин), глюкокортикостероиды (дексаметазон).



а



б



в

Рисунок 2. Пациентка Т., 70 лет. Патогистологическая картина биоптата кожи: а – клеточная инфильтрация; б – субэпидермальный пузырь, кератиновые кисты; в – субэпидермальный пузырь

На фоне проводимого противовирусного лечения 25.05.2020 на коже шеи, туловища, конечностей появились высыпания в виде пузырей, которые начали прогрессировать.

После окончания лечения в ТОКБ, была госпитализирована в ТОККВД с диагнозом «лекарственный дерматит».

Кожный процесс – распространенный, островоспалительный, локализован на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей. Представлен на гиперемизированном фоне многочисленными пузырями с напряженной плотной покрывкой с серозным содержимым диаметром от 1 до 4 см, эрозиями, покрытыми серозно-геморрагическими корочками.

Также на коже туловища и конечностей регрессирующие папуло-бляшечные элементы, бледно розового цвета, уплотившиеся не полностью, не склонные к слиянию и периферическому росту, псориазическая триада (–).

При гистологическом исследовании материала с пузырями: в препаратах фрагмент кожи с выраженным воспалительным инфильтратом с преобладанием лимфоцитов, располагающийся преимущественно вокруг сосудов. Эпидермис истончен, с очаговым гиперкератозом. Также определяются скопления пузырей с трофическими нарушениями и эрозиями, что соответствует клиническому диагнозу «буллезный пемфигоид».

Было назначено лечение: раствор дексаметазона, метипред, омепразол, лоратадин, панангин, раствор нетакимаба. Местная терапия: спрей оксикорт, порошок банеоцин. На фоне проводимой терапии дерматоз регрессировал.

Пациентка продолжала принимать метипред до сентября 2020 года с постепенной отменой. В октябре 2020 года отметила свежие высыпания на коже голеней, появление высыпаний связывает с отменой оральных глюкокортикостероидов. К тому моменту получила 25 инъекций нетакимаба, псориазический процесс был представлен пятнами, на месте регрессировавших папуло-бляшек.

В дальнейшем при госпитализации был взят анализ крови на буллезные дерматозы, выявлен антитела IgG к антигенам базальной мембраны эпителия BP230-CF-7,8 (менее 0,99) и к АГ BP180-NC 16A-4X-3,05 (менее 0,99). По решению врачебной комиссии ТОККВД скорректировано лечение с добавлением раствора метотрексата 25 мг подкожно раз в неделю. На фоне проводимой терапии буллезная сыпь регрессировала.

Список литературы / References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 11 (07.05.2021)». Interim guidelines 'Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 11 (05/07/2021)'.
2. Sanchez A, Sohler P, Benghane S et al. Digitate Papulogumous Eruption Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. JAMA Dermatol. Published online April 30, 2020. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1704.
3. Estebanez A, Perez-Santiago L, Silva E et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020. DOI: 10.1111/jdv.16474.
4. Recalcati S. Cutaneous Manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>
5. Galván Casas C. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. British Journal of Dermatology. 2020. T. 183. No. 1. P. 71–77.
6. Плавунов Н. Ф., Кадышев В. А., Сидоров А. М. и др. Кожные проявления у пациентов с COVID-19 в практике скорой и неотложной медицинской помощи. Архив внутренней медицины. 2020; 10 (3): 223–229. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-229. Plavunov N. F., Kadyshov V. A., Sidorov A. M. et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19 in the practice of emergency and emergency medical care. Archive of Internal Medicine. 2020; 10 (3): 223–229. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-229.
7. Дворников А. С., Силин А. А., Гайдина Т. А. и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Архив внутренней медицины. 2020; 10 (6): 422–429. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429. Dvornikov A. S., Silin A. A., Gaidina T. A. et al. Cutaneous manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Archive of Internal Medicine. 2020; 10 (6): 422–429. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429.
8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 8 (03.07.2020)». Interim guidelines 'Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 8 (03.07.2020)'.

9. Bierle DM, Aakre CA, Grach SL, Salonen BR, Croghan IT, Hurt RT, Ganesh R. Central Sensitization Phenotypes in Post Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC): Defining the Post COVID Syndrome. *J Prim Care Community Health*. 2021 Jan-Dec; 12: 21501327211030826. DOI: 10.1177/21501327211030826. PMID: 34231404; PMCID: PMC8267019.
10. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021 Mar; 75 (3): e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746. Epub 2020 Nov 3. PMID: 32991035; PMCID: PMC7536922.
11. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, Xia J, Ramirez G, Bernstein D, Crawford JM. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol*. 2021 May 1; 116 (5): 1077–1082. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001154. PMID: 33464757.
12. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci*. 2020 Dec 15; 419: 117179. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117179. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33070003; PMCID: PMC7550857.
13. El Sayed S, Shokry D, Gomaa SM. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Mar; 41 (1): 50–55. DOI: 10.1002/npr2.12154. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332756; PMCID: PMC8182964.
14. Aguilar-Gamboa FR, Cubas-Alarcon D, Villegas-Chiroque M, Failoc-Rojas VE. Pityriasis rubra pilaris post-infection due COVID-19: case report. *Colomb Med (Cali)*. 2021 Mar 18; 52(1): e7014577. DOI: 10.25100/cm.v52i1.4577. PMID: 33911322; PMCID: PMC8054706.
15. Клаус В. Дерматология Фицпатрика в клинической практике в 3 т. Клаус Вольф, Лоуэлл А., Голдсмит, Стивен И. [и др.] М.: Панфилова. 2015. Т. 1. Klaus V. Fitzpatrick's dermatology in clinical practice in 3 volumes. Klaus Wolf, Lowell A., Goldsmith, Steven I. [et al.] M.: Panfilova. 2015. Vol. 1.
16. Мазуров В.И. Клиническая ревматология. М.: E-noto, 2021. Mazurov V.I. Clinical rheumatology. M.: E-noto, 2021.
17. Федеральные клинические рекомендации «Псориаз» РОДВИК 2020; <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Дата посещения сайта: 27.08.2021. Federal clinical guidelines 'Psoriasis' RODVIK 2020; <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Date of visit to the site: 27.08.21.

Статья поступила / Received 20.09.21

Получена после рецензирования / Revised 28.09.21

Принята в печать / Accepted 04.10.21

Сведения об авторах

Руднева Наталья Сергеевна, к.м.н., гл. внештатный специалист – дерматовенеролог, косметолог Минздрава Тульской области, гл. врач¹, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, курс дерматовенерологии². E-mail: tokvd.tula@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0621-5518

Садунашвили Тамара Гочаевна, врач-дерматовенеролог¹. E-mail: tommy85@list.com. ORCID: 0000-0002-0927-4492

Чумакова Яна Юрьевна, врач-дерматовенеролог¹. E-mail: chumakova.y.y@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4754-442X

Натарова Элла Валерьевна, зам. главного врача по лечебной работе¹. E-mail: natarova_ella@list.ru. ORCID: 0000-0001-6803-5646

Лосев Андрей Валентинович, зав. патологоанатомическим отделением³, гл. внештатный специалист – патологоанатом Минздрава Тульской области. E-mail: losev@medic.tula.ru

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

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

³ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», г. Тула

Автор для переписки: Руднева Наталья Сергеевна. E-mail: tokvd.tula@gmail.com

About authors

Rudneva Natalia S., PhD Med, chief freelance specialist – dermatovenerologist, cosmetologist of the Ministry of Health of the Tula Region, chief physician¹, associate professor at Dept of Propedeutics of Internal Diseases, course of Dermatovenerology². E-mail: tokvd.tula@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0621-5518

Sadunashvili Tamara G., dermatovenerologist¹. E-mail: tommy85@list.com. ORCID: 0000-0002-0927-4492

Chumakova Yana Yu., dermatovenerologist¹. E-mail: chumakova.y.y@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4754-442X

Natarova Ella V., deputy chief physician for medical work¹. E-mail: natarova_ella@list.ru. ORCID: 0000-0001-6803-5646

Losev Andrey V., head of Pathological Dept 3, chief freelance specialist – pathologist of the Ministry of Health of Tula Region. E-mail: losev@medic.tula.ru

¹Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Tula, Russia

²Tula State University, Tula, Russia

³Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia

Corresponding author: Rudneva Natalya S. E-mail: tokvd.tula@gmail.com

Для цитирования: Руднева Н.С., Садунашвили Т.Г., Чумакова Я.Ю., Натарова Э.В., Лосев А.В. Случай буллезного пемфигоида у пациентки с псориазом, после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Медицинский алфавит. 2021; (27): 48–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-48-51>

For citation: Rudneva N.S., Sadunashvili T.G., Chumakova Ya. Yu., Natarova E.V., Losev A.V. Case of bullous pemphigoid in patient with psoriasis, after new coronavirus infection COVID-19. *Medical alphabet*. 2021; (27): 48–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-48-51>

DOI: 10.33667/2078-5631-2021-27-51-55

Опыт применения фотодинамической терапии для лечения мочепополового синдрома менопаузы

С. И. Суркичин¹, М. Авин², Р. Ю. Майоров¹

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

²ООО «Медицинский центр „Столица“», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье продемонстрированы результаты оценки эффективности и безопасности использования фотодинамической терапии при мочепополовом синдроме менопаузы (МСМ).

Материал и методы. В группу исследования вошли 12 пациенток с диагнозом «мочепополовой синдром менопаузы». В качестве фотосенсибилизатора использовалась трисмеглюминовая соль хлорина Е6 в форме 1 %-ного геля. Источник облучения – аппарат фотодинамической терапии (излучатель 660 нм) АФС «Гармония». Процедуру ФДТ проводили раз в 7 дней. Для оценки эффективности были использованы следующие шкалы: индекс вагинального здоровья, визуальная аналоговая шкала, оценка дерматологического индекса качества жизни, также оценивали общую удовлетворенность от курса процедур.

Результаты. После курса фотодинамической терапии пациентки отметили значительную регрессию зуда, жжения, боли и диспареунии. После завершения курса процедур отмечалось снижение сухости в среднем до 3 баллов. Зуд у 6 из 9 пациенток полностью регрессировал. Диспареуния значительно уменьшилась у 4 пациенток, а у 2 полностью исчезла. Наибольший эффект, по результатам оценки индекса вагинального здоровья, был отмечен в отношении целостности эпителия (4,92 балла), а также в отношении эластичности (4,17 балла) и влажности (4,33 балла). Средний балл удовлетворенности терапевтическими результатами составил 2,7 при последнем наблюдении. За весь период лечения и после него серьезных нежелательных явлений никаких не возникало.

Заключение. Данное исследование сообщает, что фотосенсибилизатор трисмеглюминовой солью хлорина Е6 и ФДТ длиной волны 660 нм с воздействием в течение 30 минут, энергией 100 Дж/см², мощностью 100 мВ/см² раз в 7 дней является эффективным и безвредным методом лечения МСМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мочепополовой синдром менопаузы, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор трисмеглюминовой солью хлорина Е6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using photodynamic therapy for treatment of genitourinary syndrome of menopause

S.I. Surkichin¹, M. Avin², R. Yu. Mayorov¹

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

²Medical Centre 'Stolitsa', Moscow, Russia

SUMMARY

This study reports about efficacy and safety of photodynamic therapy in Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM).

Material and methods. The study group included 12 patients with a diagnosis of urogenital syndrome of menopause. The trismeglumine salt of chlorin E6 in the form of a 1% gel was used as a photosensitizer. LED phototherapy apparatus Garmonia (photodynamic therapy apparatus (emitter 660 nm) was used as a radiation source. The PDT procedure was performed once every 7 days. The following scales were used to assess the effectiveness: Vaginal Health Index, Visual Analogue Scale, Dermatology Life Quality Index score, and general satisfaction with the course of procedures was also assessed.

Results. The patients noted a significant regression of itching, burning, pain and dyspareunia after the course of photodynamic therapy. There was a decrease in dryness, on average, up to 3 points upon completing the course of procedures. Itching completely regressed in 6 out of patients. Dyspareunia significantly decreased in 4 patients and completely disappeared in 2 patients. The greatest effect according to the results of assessing the index of vaginal health was noted in relation to Ph-metry, as well as in relation to elasticity (4.17 points) and moisture (4.33 points). The median satisfaction score with treatment outcomes was 2.7 at last follow-up. There were no serious side effects during the entire period of treatment and after it.

Conclusions. The following study reports that the photosensitizer with trismeglumine salt of chlorin E6 and PDT with a wavelength of 660 nm with an exposure for 30 minutes, an energy of 100 J/cm², a power of 100 mV/cm², once every 7 days, is an effective and harmless method of treating GSM.

KEY WORDS: genitourinary syndrome of menopause (GSM), photodynamic therapy (PDT), photosensitizer with chlorin E6 trismeglumine salt.

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

Введение

Мочеполовой синдром менопаузы (МСМ) включает в себя все атрофические симптомы, которые могут иметь пациенты в вульвовагинальной области в результате гормональных изменений, которые возникают во время менопаузы. Все эти симптомы могут влиять на сексуальную функцию и качество жизни. Жалобы, наиболее часто отмечаемые при МСМ: сухость влагалища, (54,4–100,0%), диспареуния (17,6–77,6%), жжение (2,0–56,9%), зуд (7,8–56,6%) и дизурия (5,9–36,1%). Как видно из исследования D. Robinson, сухость влагалища и вульвы – одна из наиболее частых проблем у женщин в постменопаузе. Другие жалобы включают деформацию вульвы, раздражение, а также рецидивирующие бактериальные инфекции мочевыводящих путей или влагалища. Сухость, диспареуния и раздражение влагалища и вульвы – это симптомы, которые больше всего влияют на индекс качества жизни женщины [1].

Хорошо известно разнообразное воздействие эстрогенов на урогенитальную ткань у женщин (созревание клеток, поддержание низкого уровня вагинального pH, лубрификация, вагинальный кровоток). Эстроген влияет на поддержание плотности гладких мышц стенки влагалища, морфологию кровеносных сосудов и плотность нервных окончаний в эпителии слизистой. Однако количество рецепторов в тканях вульвы значительно ниже в период менопаузы, чем во влагалище, поэтому гормональная коррекция изменений вульвы в данном случае малоэффективна. Необходимы другие методики воздействия, к которым, например, можно отнести фотодинамическую терапию (ФДТ).

Симптоматическая атрофия вульвовагинальной области в том числе может проявиться в более раннем возрасте из-за гипоталамической аменореи, гиперпролактинемии, лак-

тации и приема антиэстрогенных препаратов [2]. Данные атрофические явления необходимо лечить из-за их частого прогрессирования [3].

Препаратами первой линии терапии являются эстрогены и Ospemifene – селективный модулятор рецептора эстрогена. В настоящее время он одобрен Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения диспареунии, связанной с вульвовагинальной атрофией в постменопаузе [4]. Но не все женщины хотят пользоваться эстрогенами из личных соображений безопасности [5], к тому же, как было сказано выше, гормоны менее эффективны для вульвы по сравнению с влагалищем [16]. У некоторых пациентов есть прямые противопоказания к применению данных препаратов (например, при эстрогензависимой карциноме молочной железы). Им рекомендована симптоматическая терапия негормональными средствами, например увлажняющими кремами и лубрикантами [6, 7].

Неосведомленность женщин и нежелание обсуждать с врачом интимные вопросы, связанные с сухостью и дискомфортом в области вульвы, являются препятствиями для диагностики и эффективной тактики лечения данной патологии [1, 8].

В последнее время все больше привлекает внимание фотодинамическая терапия инволютивных изменений кожи. ФДТ – это трехкомпонентный метод. Первым компонентом является фотосенсибилизатор – препарат, который вводится внутривенно или наносится локально на область поражения. Препарат имеет способность накапливаться в измененных клетках тканей организма. Время накопления препарата или лекарственно-световой интервал (ЛСИ) может варьироваться и зависит от типа фотосенсибилизатора и распространения процесса заболевания. После накопления

препарата проводится световое воздействие. То есть вторым компонентом выступает свет определенной длины волны, соответствующий пику поглощения фотосенсибилизатора. Третьим компонентом является высокоактивный кислород (синглетный), который активируется светом. Именно он является разрушающим агентом для патологических клеток. Механизм действия ФДТ представляется следующим образом: молекула фотосенсибилизатора при поглощении кванта света переходит в возбужденное триплетное состояние и вступает в фотохимические реакции двух типов. В первом типе реакций происходит взаимодействие с молекулами биологического субстрата, что в конечном итоге приводит к образованию свободных радикалов, которые затем могут вступать во взаимодействие либо с другими субстратами, вызывая их окисление, либо с молекулярным кислородом, образуя перекисные радикалы. В реакциях второго типа происходит взаимодействие возбужденного фотосенсибилизатора с молекулой кислорода с образованием синглетного кислорода ($O_2[a^1\Delta g]$), который, благодаря своим сильным окислительным свойствам, приводит к деструктивным эффектам, которые заключаются в разрушении жизненно важных структур клеток и их гибели. Основные мишени ФДТ – митохондрии, лизосомы, цитоплазматическая мембрана, пластинчатый комплекс Гольджи, гранулярная эндоплазматическая сеть, микрососудистая сеть нормальной ткани, а также окислительно-антиокислительная и иммунная системы организма [9, 17].

В настоящее время FDA одобрены для дерматологических показаний аминолевулиновая кислота (ALA) и метиламинолевулилат (MAL).

Омоложение кожи с помощью методики ФДТ имеет наивысший уровень рекомендаций (А) и уровень доказательности (I) для пациентов с онкологией (аденокарцинома, болезнь Боуэна и базальноклеточная карцинома) в европейских клинических рекомендациях [10].

Впервые эффект видимого улучшения качества кожи, ее цвета, текстуры и морщинистости был опубликован в 2002 году Риккардо Руис-Родригесом под названием «фотодинамическое фотоомоложение» [11]. Омолаживающий механизм действия фотодинамической терапии кожи на сегодняшний день хорошо изучен и описан [12].

Marmur *et al.* сообщили, что ФДТ с использованием широкополосных световых устройств (IPL) способствует усилению синтеза коллагена I типа и предположили, что ФДТ превосходит другие неаблятивные методы лазерной терапии в своей эффективности [13]. Orringer *et al.* обнаружили, что выработка коллагена и толщина эпидермиса увеличивались после применения в качестве фотосенсибилизатора 5-аминолевулиновой кислоты (ALA)-PDT с использованием импульсных лазеров на красителях (PDL). Они выявили повышенную регуляцию иммуногистохимического биомаркера пролиферации кератиноцитов (Ki-67), а также увеличенные уровни проколлагена I и проколлагена III в тканях [14].

ФДТ является перспективной неинвазивной методикой лечения инволютивных состояний кожи, но единого рекомендованного протокола на данный момент не существует [15].

Материал и методы исследования

В группу исследования, которое проводилось на базе медицинского центра «Столица», вошли 12 пациенток с диагнозом «атрофия вульвы; мочеполовой синдром менопаузы».

Критерии включения: 1) пациенты, имеющие типичные клинические проявления атрофии вульвы при мочеполовом синдроме менопаузы; 2) гистопатологическое исследование, подтверждающее диагноз атрофии вульвы; 3) пациенты старше 45 лет.

Срок наблюдения составил не менее 3 месяцев. Пациентам не проводилась гормональная или иная терапия для купирования симптомов в течение 3 месяцев до проведения ФДТ.

Критерии исключения: 1) пациенты с предраковыми состояниями вульвы, а также опухолевые процессы половых органов; 2) пациенты с вирусом папилломы человека (ВПЧ), грибковыми или бактериальными инфекциями вульвы; 3) беременность или кормление грудью; 4) пациенты, получающие лечение местными кортикостероидами в течение ФДТ и последующего наблюдения; 5) пациенты, получающие системную гормональную терапию.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение процедур ФДТ.

В данном исследовании в качестве фотосенсибилизатора использовалась трисмеглюминовая соль хлорина Е6 в форме 1%-ного геля. Источник облучения – аппарат фотодинамической терапии (излучатель 660 нм) АФС «Гармония».

Протокол процедуры: 1) очищение кожи средством для умывания; 2) эксфолиация щелочным препаратом с папаином, экспозиция 5 минут, затем промывание водой; 3) на вульву (с захватом 1 см здоровой ткани) наносили фотосенсибилизатор в виде 1%-ного геля, содержащий хлорин Е6, сверху накладывали полиэтиленовую пленку для улучшения пенетрации ФС и предотвращения смазывания; 4) время экспозиции геля – 30 минут; 5) после того как убрали пленку, остатки геля не смывали, приступали к облучению вульвы фотодинамическим аппаратом длиной волны 660 нм в течение 30 минут, энергия 100 Дж/см², мощность 100 мВ/см². Процедура проходила без анестезии. Кратность и количество процедур: раз в 7 дней в среднем 5–6 раз, в зависимости от достигаемого эффекта. Срок наблюдения составил 3 месяца. Контрольный осмотр был проведен по факту завершения срока наблюдения.

Результаты исследования и их эффективность оценивались посредством использования следующих методик: индекс вагинального здоровья, где оценивалась степень атрофии по пятибалльной шкале; визуальная аналоговая шкала, где оценивались жалобы на сухость, зуд и диспареунию по шкале от 0 до 10 (0 – нет симптомов, 1–4 – слабые симптомы, 4–7 – умеренные, от 7 – сильно выраженные). Также проводилась оценка дерматологического индекса качества жизни, где результат варьировался от 0 до 30 баллов. Чем выше показатель, тем более негативно состояние кожи сказывалось на качестве жизни пациента.

Таблица 1
Характеристика группы пациентов

Возраст, лет	54,00 ± 3,44
Период перименопаузального перехода	n = 4
Постменопауза	n = 8
Средняя продолжительность заболевания, месяцев	26,00 ± 15,84

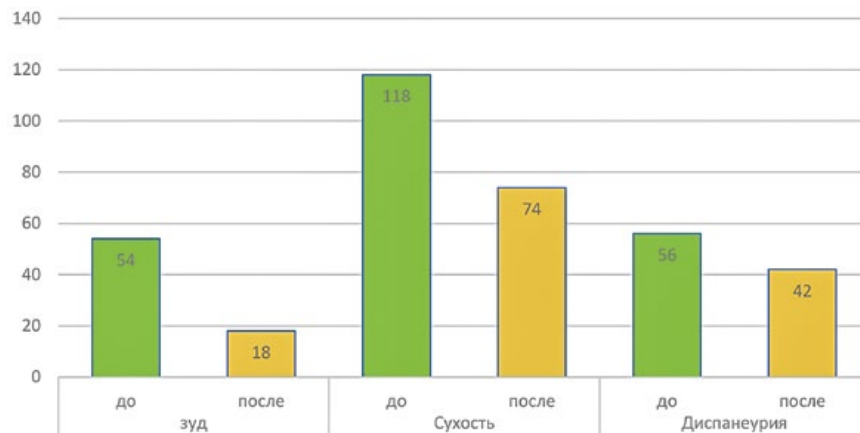


Рисунок 1. Динамика субъективных симптомов при первом лечении и через 3 месяца после последнего сеанса.

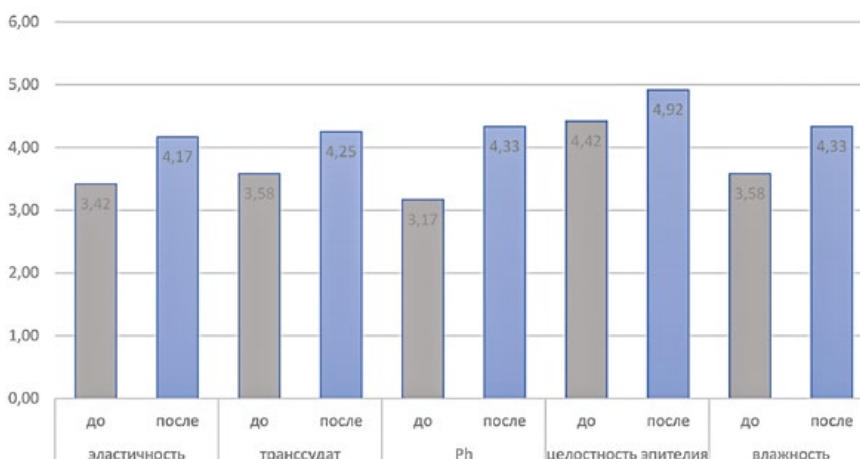


Рисунок 2. Динамика оценки индекса вагинального здоровья.

Кроме того, пациентов просили оценить общую удовлетворенность от курса процедур (0 – не удовлетворена, 1 – частично удовлетворена, 2 – почти удовлетворена, 3 – полностью удовлетворена результатами процедур).

Результаты исследования

В исследование были включены 12 пациентов в возрасте от 48 до 60 лет со средним возрастом 54 года. Анамнез заболевания составлял от 1 до 5 лет,

Таблица 2
Нежелательные эффекты при проведении ФДТ при мочеполовом синдроме менопаузы (МСМ)

Нежелательный эффект	Количество пациентов, n = 12
Боль	0
Жжение	6
Эритема	6
Отек	4
Ожог	0
Инфекция	0

а средняя продолжительность заболевания – 26 месяцев. Все 12 пациенток завершили полный курс лечения и наблюдались в течение 3 месяцев.

Клиническая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Основной жалобой участников исследования перед началом процедур ФДТ являлась сухость в области вульвы, реже пациентки жаловались на зуд и диспареунию.

Участники данного исследования после лечения продемонстрировали значительную регрессию сухости, зуда и диспареунии. Перед процедурами ФДТ все пациентки жаловались на сухость (от незначительной до выраженной) и зуд в области вульвы. Средняя оценка сухости составила 4,9 балла до начала лечения. После завершения курса процедур отмечалось снижение сухости в среднем до 3 баллов. Полностью сухость ушла только у 3 пациенток, а у остальных наблюдалось уменьшение симптомов сухости до незначительных. Зуд у 6 из 9 пациенток полностью регрессировал, у оставшихся 3 он значительно уменьшился. Диспареуния, отмечавшаяся до лечения у 6 пациенток, значительно уменьшилась у 4, а у 2 – полностью исчезла. В течение 3 месяцев наблюдения рецидив возник у 2 участников исследования. Им была назначена поддерживающая терапия раз в месяц в течение еще 6 месяцев. Субъективные симптомы при первом лечении и через 3 месяца после последнего сеанса представлены на *рисунке 1*.

Наибольший эффект, по результатам оценки индекса вагинального здоровья, был достигнут в отношении целостности эпителия (4,92 балла), а также в отношении эластичности (4,17 балла) и влажности (4,33 балла). В целом все показатели изменились в лучшую сторону. Изменения представлены на *рисунке 2*.

Оценивая удовлетворительность проведенных процедур, 7 пациентов «полностью удовлетворены», 4 пациента «почти удовлетворены» из-за остаточного явления сухости, 1 «частично удовлетворен» из-за незначительного снижения сухости и зуда.

Средний балл удовлетворенности терапевтическими результатами составил 2 балла при последнем наблюдении.

Серьезных нежелательных эффектов во время лечения, до и после проведения процедуры не возникало. В основном пациентки указывали на небольшое жжение во время процедуры, которое постепенно исчезало в течение 30 минут. Ни один пациент не прекращал лечение и не нуждался в обезболивании. Нежелательные эффекты представлены в таблице 2.

Обсуждение

Инволютивные изменения вульвы (мочеполовой синдром менопаузы) – это состояние, которое проявляется в основном в пре- и в постменопаузальном периодах, приводящее к сухости, зуду и сильному дискомфорту в области вульвы, особенно во время половых контактов. Это состояние в большинстве случаев влияет на качество жизни и сексуальное благополучие пациентов. Поэтому необходимо обязательное грамотное лечение для предотвращения симптомов, которые могут привести к осложнениям и ухудшить качество жизни пациентов. На сегодняшний день основная тактика ведения пациентов заключается в применении эстрогена (местно или системно), но она имеет ряд противопоказаний, обладает меньшей эффективностью для вульвы (по сравнению с влагалищем), поэтому основной задачей врача является поиск альтернативных, более эффективных методик с меньшим спектром побочных явлений и с более длительным положительным результатом.

Наше исследование показывает, что ФДТ (длина волны 660 нм) с использованием фотосенсибилизатора хлорин Е6 и воздействием в течение 30 минут энергией 100 Дж/см², мощностью 100 мВ/см² раз в 7 дней 5–7 раз является эффективным и безопасным методом терапии мочеполового синдрома менопаузы, который хорошо переносится пациентами.

Заключение

Несмотря на удовлетворительный результат ФДТ, необходимым является дальнейшее изучение эффективности и безопасности применения этой методики при атрофических состояниях вульвы. Также необходима дальнейшая экспертная проработка протоколов лечения, а конкретно – уточнить наиболее эффективную частоту и количество курсов процедур, время экспозиции фотосенсибилизатора, время воздействия источника света, его мощности, а также возможность сочетать

данную методику с другими процедурами, такими как плазмолитерапия или биоревитализация гиалуроновой кислотой для получения более стойкого и длительного положительного эффекта при мочеполовом синдроме менопаузы.

Исходя из вышесказанного, потенциал у ФДТ большой, но необходимы ряд масштабных клинических исследований для достижения оптимальных параметров ФДТ в сочетании с другими методами для внедрения ее в практическое здравоохранение.

Список литературы / References

1. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey. *J Sex Med.* 2013; 10: 1790–9.
2. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010; 13: 509–22.
3. The North American Menopause Society Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013; 20: 888–902.
4. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med.* 2013; 10: 1575–84.
5. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician.* 2000; 61: 3090–6.
6. Derzko C, Elliott S, Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol.* 2007; 14 (Suppl. 1): S20–40.
7. Pruthi S, Simon JA, Early AP. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer. *Breast J.* 2011; 17: 403.
8. Lev-Sagie A. Vulvar and vaginal atrophy: physiology, clinical presentation, and treatment considerations. *Clin Obstet Gynecol.* 2015; 58: 476–91.
9. Darlenski R, Fluhr JW. Photodynamic therapy in dermatology: past, present, and future. *J Biomed Opt.* 2013; 18 (6): 061208.
10. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Séguin N et al (2020) European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34: 17–29.
11. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sánchez T, Córdoba S (2002) Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg* 28: 742–744.
12. Kohl E, Torezan LA, Landthaler M et al (2010) Aesthetic effects of topical photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 24: 1261–1269.
13. Marmur E. S., Phelps R., Goldberg D. J. Ultrastructural changes seen after ALA-IPL photo rejuvenation: A pilot study. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2005; 7: 21–24. DOI: 10.1080/147641700510037725.
14. Orringer JS, Hammerberg C, Hamilton T, et al. Molecular effects of photodynamic therapy for photoaging. *Arch Dermatol.* 2008; 144 (10): 1296–1302.
15. Philipp-Dormston WG (2018) Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications. *G Ital Dermatol Venereol* 153: 817–826.
16. Ashrafyan LA, Harchenko N. V., Baboeva N. A., Ivashina S. V., Hunova L. Z. Receptors of a vulva tissue at lichen sclerosis. 2006.
17. Slesarevskaya M. N., Sokolov A. V. Photodynamic therapy (PDT): The main principles and mechanism of action, 2012.

Статья поступила / Received 22.09.21

Получена после рецензирования / Revised 29.09.21

Принята в печать / Accepted 05.10.21

Сведения об авторах

Суркичин Сергей Иванович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: surkichins24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333

Авин Марика, врач-дерматовенеролог². E-mail: marika.avin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8317-0800

Майоров Роман Юрьевич, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента России, Москва

²ООО «Медицинский центр „Столица“», Москва

Автор для переписки: Суркичин Сергей Иванович. E-mail: surkichins24@mail.ru

Для цитирования: Суркичин С.И., Грязева Н.В., Авин М., Майоров Р.Ю. Опыт применения фотодинамической терапии для лечения мочеполового синдрома менопаузы. *Медицинский алфавит.* 2021; (27): 51–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-51-55>

About the authors

Surkichin Sergey I., PhD Med, associate professor of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: surkichins24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333

Avin Marika, dermatovenerologist². E-mail: marika.avin@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8317-0800

Mayorov Roman Yu., resident of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹.

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

²Medical Centre 'Stolitsa', Moscow, Russia

Corresponding author: Surkichin Sergey I. E-mail: surkichins24@mail.ru

For citation: Surkichin S. I., Gryazeva N. V., Avin M., Mayorov R. Yu. Experience of using photodynamic therapy for treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Medical alphabet.* 2021; (27): 51–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-51-55>

Тактика ведения пациентов с себорейным дерматитом

Е. М. Маркелова

ФГБУ «Поликлиника № 5» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Статья носит обзорный характер и содержит актуальную информацию о существующих в настоящее время современных методах лечения различных форм себорейного дерматита (СД). Приводятся данные о современных способах ведения пациентов с тяжелым течением СД, позволяющих 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, кортикостероиды, кетоконазол, изотретиноин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Management of patients with seborrheic dermatitis

E. M. Markelova

Policlinic No. 5 of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The article is of the overview nature and contains up-to-date information about the current methods of treatment of various forms of seborrheic dermatitis (SD). The data on modern methods of management of patients with severe forms of SD, allowing for a long time to achieve regression of skin rashes and significantly improve the quality of life of the patient, are presented.

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

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

Ведение

Себорейный дерматит (СД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее у детей и взрослых, характеризующееся образованием эритематозно-сквамозных высыпаний, цвет которых варьируется от бледно-розового до ярко-красного, с шелушением на поверхности очагов. Образующиеся при этом чешуйки имеют различный размер: от мелкопластинчатых (отрубевидных) до крупных чешуйко-корок. Как правило, СД развивается на участках кожи с высоким скоплением сальных желез: на лице (брови, межбровье, область бороды и усов), волосистой части головы, в области наружного слухового прохода, верхней части туловища и крупных складках кожи [1]. Избыточное шелушение и зуд оказывают значительное негативное влияние на качество жизни пациента, особенно у женщин и подростков, наиболее склонных к эмоциональным переживаниям по поводу дефектов внешности. Распространенность этой патологии среди всего населения составляет 3 %, причем среди лиц молодого возраста частота возникновения СД может достигать 5–6 % [2].

Эпидемиология

Себорейный дерматит встречается среди всех групп населения независимо от возраста, этнической принадлежности и пола. Однако ряд ученых выделяют несколько пиков развития СД у склонных к этому заболеванию пациентов: первый период – раннее детство (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), причем если у детей СД купируется самостоятельно к году жизни ребенка, то у взрослых он носит, как правило, хронический характер [3, 8]. Кроме того, стоит отметить, что себорейный дерматит наиболее часто встречается у пациентов, имеющих различные коморбидные патологии: ВИЧ-положительный статус, определенные неврологические заболевания, например болезнь Паркинсона, или эндокринные нарушения, в том числе сахарный диабет 2 типа.

Этиология и патогенез

До настоящего времени патогенез СД до конца не изучен. Однако, по данным многочисленных исследований, предполагается, что развитие СД ассоциируется с рядом наследственных факторов, нарушением иммунного ответа, количественным и качественным составом кожного себума, а также с резким увеличением темпов роста грибов-комменсалов рода *Malassezia*, которые являются постоянными компонентами микрофлоры кожи, но при определенных условиях происходит повышение липофильных свойств грибов, вследствие чего усиливается реакция макроорганизма в ответ на раздражитель и возникают ассоциированные с грибами рода *Malassezia* воспалительные реакции. Причем преобладающими видами, вероятнее всего, являются *M. restricta*, локализованные на коже волосистой части головы, и *M. globosa*, распространенные на кожных покровах груди и спины [4].

Особенности персистенции данных видов *Malassezia* на коже указанных локализаций объясняются различным

содержанием липидов в структуре кожного покрова различных участков тела. Липидная пленка на поверхности кожи представлена различными компонентами, одни из которых продуцируются себоцитами, другие образуются вследствие разрушения кератиноцитов.

Липиды кератиноцитов состоят из холестерина и холестероловых эфиров, включенных в слои рогового слоя дермы, а липиды, секретлируемые себоцитами на поверхность кожи, образованы из ненасыщенных жирных кислот, в частности триглицеридов олеиновых кислот с небольшой концентрацией стеариновой и пальмитиновой кислот.

Было выявлено, что липаза, секретлируемая *Malassezia*, разрушает липиды из разрушенных кератиноцитов и триглицериды, выделяемые себоцитами. При этом в дальнейшем *Malassezia* использует насыщенные жирные кислоты, преобразуя их в ненасыщенные свободные жирные кислоты (олеиновую и арахидоновую) и перекиси липидов, которые активируют каскад воспалительных реакций и приводят к шелушению кожи. Ключевую роль в развитии СД отводят полиненасыщенной олеиновой кислоте, считается, что чувствительность кожи человека к олеиновой свободной жирной кислоте играет решающую роль в патогенезе заболевания. В опытах с нанесением олеиновой кислоты на волосистую часть головы было установлено, что при ее применении наружно у пациентов с СД в месте контакта наблюдалось более обширное шелушение кожи, чем у пациентов, не имеющих склонности к СД, что демонстрирует особую чувствительность больных с СД к нарушению кожного барьера жирными кислотами [5].

В последнее время ученые значительно продвинулись в понимании развития СД как иммуноопосредованного заболевания. Считается, что грибы рода *Malassezia* вызывают созревание дендритных клеток с дальнейшим формированием инфламасом, 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 , β -дефенсины, IFN- γ , а также таких медиаторов воспаления, как оксид азота и гистамин, приводящих к бурной воспалительной реакции с нарушением кожного барьера [6, 7].

Классификация

В настоящее время существует ряд классификаций, позволяющих систематизировать множество форм СД. Однако классификация, представленная группой ученых из США в обзорной статье по оптимизации подходов к лечению и профилактики СД, является наиболее полной. Таким образом, различают несколько форм СД [8].

1. *Простая форма СД* (невоспалительный вариант СД) (*pityriasis capitis* или *sicca*), при которой поражается волосистая часть головы (ВЧГ), область бороды и усов. Высыпания при данной форме представлены незначительным шелушением, гиперемией и небольшой инфильтрацией с образованием эритематозных очагов округлой или кольцевидной формы.

2. *Себорейный дерматит у детей*. Обычно появляется на 2-й 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»). Кроме того, описан СД у детей, трактуемый как десквамативная эритродермия (болезнь Лейнера – Муссу), проявляющаяся как тяжелая и распространенная форма себорейного дерматита [9]. При этом наблюдаются такие симптомы, как повышение температуры тела, развитие анемии, неоднократная рвота и диарея.

3. *СД взрослых*. Поражается кожа волосистой части головы, лица, туловища, складок. На ВЧГ, лице и шее себорейный дерматит симметричен и затрагивает центральную треть лица, включая скуловую область, переносицу, брови (особенно медиальную часть), ретроаурикулярную область, ушной канал, и носогубные складки.

Диагностика

Диагностика СД в типичных случаях не представляет трудностей, однако для проведения дифференциальной диагностики с другими эритематозно-сквамозными дерматозами в некоторых случаях может потребоваться назначение дополнительных методов исследования: гистологическое исследование взятых биоптатов, цитологическое исследование и т.д. Гистопатология себорейного дерматита неспецифична и обычно представлена поверхностной периваскулярной инфильтрацией тканей лимфоцитами и гистиоцитами, неравномерным акантозом эпидермиса, очаговым спонгиозом и паракератозом. Также с целью установок диагноза могут быть применены такие методы, как дерматоскопия или фототрихограмма поражений, подробно раскрывающие картину кожных нарушений при СД. Дифференциальную диагностику в клинической практике необходимо проводить с другими дерматозами: псориазом, токсикодермией, аллергическим дерматитом, атопическим дерматитом, дерматомикозом, розацеа [2, 10].

Лечение

При выборе тактики лечения учитываются клиническое течение заболевания, индивидуальные особенности пациента, длительность течения СД и наличие коморбидных патологий. Цель лечения СД заключается в устранении признаков заболевания, облегчении сопутствующих симптомов, таких как зуд, болезненность и дискомфорт, а также в длительном поддержании стадии ремиссии, восстановлении структуры и барьерных функций эпидермиса [11].

Виды местного лечения

Поскольку грибы рода *Malassezia* играют ключевую роль в развитии СД, необходимо отметить, что именно местные противогрибковые препараты являются наиболее эффективными средствами в лечении простых форм СД.

Препараты, производные имидазола, такие как кетоконазол, клотримазол и миконазол, а также бифоназол и циклопироксоламин в настоящее время наиболее часто применяются для лечения простых форм СД. Применение антимикотических препаратов в форме шампуня предполагает его нанесение 2–3 раза в неделю с экспозицией на 5 минут; в дальнейшем пациенты переходят на использование шампуня раз в 2–3 недели. Кроме того, исследования группы ученых из Нигерии, Кении и Финляндии показали, что применение местных противогрибковых препаратов вызывает такую же по длительности ремиссию, как и после ГКС, однако частота возникновения побочных эффектов была на 44 % ниже в группе пациентов, использовавших исключительно кетоконазол, чем у группы пациентов, использовавших местные стероиды [12].

Следующая группа препаратов, используемых для местного применения, – глюкокортикостероиды (ГКС) различной степени активности: от низкой до умеренной. ГКС обладают противовоспалительным, противоаллергическим, иммунодепрессивным и антипролиферативным действием; при их применении происходит снижение формирования медиаторов воспаления, благодаря сосудосуживающему эффекту значительно снижаются процессы экссудации. Наружные ГКС допустимо использовать при выраженном воспалении с гиперемией, причем применение ГКС возможно как в монотерапии, так и в комбинации с противогрибковыми средствами. По мере уменьшения выраженности воспаления следует отменить прием ГКС и назначить альтернативные средства для лечения СД, поскольку длительное использование ГКС не рекомендуется из-за возникновения риска развития нежелательных побочных эффектов, таких как появление телеангиоэктазий, гипертрихоза, атрофии кожи и развития периорального дерматита, особенно в случаях поражения кожи области лица и шеи [13].

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.

Доказали эффективность лекарственные средства, в состав которых входят такие компоненты, как климбазол, пироктон оламин [14], цинка пиритион [15], полидоканол; кроме того, шампунь с 2 %-ным содержанием полидоканола обладает выраженным противозудным эффектом [16]. Стоит отметить, что данные препараты обладают выраженной антимикотической и противовоспалительной активностью, а также самым высоким профилем безопасности, но зачастую монотерапия не всегда эффективна, поэтому современные производители фармацевтической продукции для борьбы с СД предлагают готовые шампуни, имеющие в составе комбинации активных компонентов, что позволяет улучшить качество проводимой терапии [17].

Положительный эффект был достигнут при применении в терапии СД топических ингибиторов каль-

циневрина – группы нестероидных средств с противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Представителями этого класса препаратов являются такролимус [18] и пимекролимус [19]. Механизм действия данных препаратов основывается на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, что приводит к невозможности десфосфорилирования 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 , ГМ-КСФ) [20].

Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) обладают немногочисленными побочными эффектами (такими как жжение и зуд в месте нанесения); ТИК можно использовать для длительного применения на лице и в интертригиозных областях. Однако достаточно продолжительное использование ТИК, в отличие от ГКС, не вызывает атрофию кожи, образование стрий и гипопигментаций в областях нанесения препарата. В исследовании группы ученых под руководством Charlene U Ang-Tiu *et al.* была выявлена хорошая переносимость препаратов ТИК и их сопоставимая активность, с точки зрения клинических проявлений СД, со стандартными методами лечения – местными кортикостероидами и антимикотиками [21].

Безусловно, кроме вышеперечисленных средств, в терапии СД важное значение имеет не только применение местной специфической терапии, но и комплекс процедур по подготовке кожных покровов перед нанесением средств. Свою эффективность показали кератолитики. Они не только способствуют проникновению средств в очаг поражения, но и позволяют нивелировать характерную для патологии клиническую симптоматику – слущивают и размягчают образовавшиеся чешуйки. В настоящее время в лечебной практике используются различные кератолитические местные средства, такие как каменноугольная смола (существуют данные о возможном канцерогенном эффекте каменноугольной смолы, поскольку среди прочих компонентов в составе содержится бензапирен, являющийся одним из самых сильных канцерогенов), а также салициловая кислота, сульфид селена и другие.

Виды системной терапии

Системная терапия наружными средствами применяется при лечении тяжелых и резистентных к терапии форм СД. Препаратами с самой высокой эффективностью принято считать антимикотические средства, такие как итраконазол, тербинафин, флуконазол [11, 22].

Наиболее часто в лечении СД применяется итраконазол – распространенный пероральный препарат для лечения тяжелого СД. Профиль его назначения связан с хорошей терапевтической активностью и достаточной безопасностью. В результате исследований группа ученых в составе Ghodsi *et al.* [23] установила уменьшение симптомов СД и снижение частоты рецидивов по сравнению с плацебо до 93,8 %. Клиническое улучшение наблюдалось к концу 2-й недели лечения при использовании дозы 200 мг в день.

Вторым по частоте применения препаратом является тербинафин – антимикотический препарат, обладающий противогрибковыми и противовоспалительными свойствами. Данное средство может использоваться как местно, так и перорально. При пероральном применении тербинафин применяется ежедневно в дозировке 250 мг в течение 4–6 недель или курсом по 12 дней в месяц непрерывно в течение 3 месяцев. Еще одним препаратом из группы противогрибковых средств, применяющихся для лечения СД, считается флуконазол – противогрибковый препарат, относящийся по своей химической структуре к производным бистриазола [24]. Применяется флуконазол по 50 мг в сутки в течение 2 недель или по 150–300 мг в неделю в течение 2–4 недель.

Кроме того, стоит отметить, что в настоящее время одним из перспективных направлений в лечении СД является применение пероральных ретиноидов (изотретиноина) в низких дозировках в пределах 0,1–0,3 мг/кг в день. Лекарственный препарат изотретиноин считается препаратом выбора при тяжелых формах акне. Тем не менее на основании того, что изотретиноин существенно снижает секрецию сальных желез и стимулирует базальный апоптоз себоцитов, его можно рекомендовать к применению и для лечения упорных форм себорейного дерматита [25].

Эффективность применения изотретиноина в лечении СД в рандомизированных клинических испытаниях практически не изучалась, однако в одном из исследований было отмечено уменьшение размера сальных желез на 51 % и снижение производства кожного сала на 64 % [26]. В другом исследовании, в котором у большинства пациентов был диагностирован СД средней и тяжелой степени, было отмечено, что скорость выработки кожного сала значительно снижалась в группе, получавшей низкие дозы изотретиноина (например, в дозировке 10 мг через день) [27].

Таким образом, пероральное лечение низкими дозами изотретиноина может рассматриваться как вариант лечения средней и тяжелой степени СД. При этом необходимо продолжать дальнейшее изучение влияния изотретиноина с целью подбора адекватных и безопасных доз препарата и доказать, что молекулярный механизм действия данного средства будет в такой же степени эффективен при лечении СД, как и при лечении акне.

Применение физиотерапевтических методов лечения СД

В комплексную терапию СД входят общие и местные физиотерапевтические методы, которые способствуют регрессу высыпаний, нормализуют продукцию секрета сальных желез. При этом мишенями приложения лечебных физических факторов могут быть не только пораженные участки кожи, но и организм в целом. Учитывая то, что зачастую развитию СД способствует нарушение общего состояния организма, изменение привычек питания, различные инфекционные заболевания, а также гормональные и нервно-психические

расстройства, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Из этого следует, что для нормализации общего состояния организма и стабилизации коморбидных заболеваний при лечении СД возможно рекомендовать различные методы общего физиотерапевтического воздействия: гормонокорректирующие (транскраниальная УВЧ-терапия, высокочастотная магнитотерапия надпочечников, транскраниальная электроанальгезия), седативные (электросонотерапия, франклинизация, Ca^{2+} -электрофорез воротниковой зоны, УВЧ-терапия симпатических узлов, сегментарно-рефлекторная дарсонвализация) и иммунокорректирующие (ЛОК, ДУФ-облучение (гелиотерапия) [28].

В качестве местных физиотерапевтических методов воздействия на клинические проявления СД необходимо отметить применение криомассажа, воздействие высокочастотных токов д'Арсонваля и фототерапии (в частности, терапия УФБ 311 нм).

С давних пор наблюдалось, что состояние пациентов с СД улучшается при воздействии естественного солнечного света [29]. На основании этого факта были проведены различные исследования, в которых применялось лечение с использованием селективной ультрафиолетовой фототерапии [30]. Считается, что именно узкополосная фототерапия UVB с длиной волны 311 нм оказывает избирательное действие на иммунитет кожи, вызывает апоптоз Т-клеток и снижает пролиферативную активность клеток. D. Pikhammer и соавт. (2000), активно изучавшие применение УФБ 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 СД была достигнута максимум за 8 недель [31].

В настоящее время существует множество методов лечения себорейного дерматита, большинство из которых направлено на предотвращение множественной колонизации дрожжевого грибка *Malassezia*. Исходя из этого тактика лечения должна быть надлежащим образом продумана и персонализирована в зависимости от индивидуальных особенностей каждого пациента – необходимо учитывать множество факторов, таких как степень активности и тяжесть течения СД, пол и возраст пациента, а также наличие коморбидных патологий, которые часто встречаются у пациентов с различными дерматозами, в том числе и при себорейном дерматите.

Список литературы/ References

1. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Invest Dermatol*. 2015; 3 (2): 10.
2. Т.Г. Храмова. Себорейный дерматит волосистой части головы: от диагностики к лечению: учебное пособие. ГБОУ ВПО «ИГМУ» Минздрава России, кафедра дерматовенерологии ФПК и ППС. Иркутск, 2016. 46 с.
T. G. Khamova. Seborrheic dermatitis of the scalp: from diagnosis to treatment: a textbook. ISMU of the Ministry of Health of Russia, Department of Dermatovenereology of the FPC and PPS. Irkutsk. 2016. 46 pages (in Russian).
3. Sébastien Menzinger, Emmanuel Laffitte. Dermite séborrhéique: manifestations cliniques et prise en charge. *RevMedSuisse* 2011; volume 7. 752–758.
4. 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 p. 481–489 03 March 2020.

5. Ro B.I., Dawson T.L. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2005. Vol. 10. P. 194–7.
6. 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/klinderma202019041451>
Polonskaya A. S., Shatokhina E. A., Kruglova L. S. Seborrheic dermatitis: modern ideas about the etiology, pathogenesis and treatment approaches. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2020; 19 (4): 451–458. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019041451> (in Russian).
7. Вольф К., Голдсмит Л. А., Кац С. И., Джилкест Б. А., Паллер Э. С., Леффель Д. Дж. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике.* В 3 т. Том 1, гл. 22. М.: Издательство Бином. Лаборатория знаний. 2012. С. 235–242.
Wolf K., Goldsmith L. A., Katz S. I., Gilchrist B. A., Baller E. S., Leffel D. J. *Fitzpatrick dermatology in clinical practice.* In 3 vols. Volume 1, ch. 22. M.: Binom Publishing House. Knowledge Lab. 2012. pp. 235–242 (in Russian).
8. Dan Tucker, Sadia Masood. *Seborrheic Dermatitis In: StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Oct 3.
9. Пильгуй Э. И., Мурашкин Н. Н. Клинические рекомендации по ведению детей с себорейным дерматитом. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (5): 559–561. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1458.
Pilguy E. I., Murashkin N. N. Clinical recommendations for the management of children with seborrheic dermatitis. *Pediatrichekaia farmakologija.* 2015; 12 (5): 559–561. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1458 (in Russian).
10. Монахов С. А. Новое в терапии себорейного дерматита. *Клин. дерматол. и венерол.* 2010. № 1. С. 79–82.
Monakhov S. A. New in the treatment of seborrheic dermatitis. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2010. No. 1. P. 79–82 (in Russian).
11. Borda LJ, Perper M, Keri JE. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. *J Dermatolog Treat.* 2019; 30 (2): 158–169. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1473554>
12. Okokun EO, Verbeek JH, Ruotsalainen JH, Ojo OA, Bakhoya VN (2015) Topical antifungals for seborrheic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev* (4): 1–229.
13. 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)
L. S. Kruglova, 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).
14. Schmidt-Rose T, Braren S, Folster H, Hillemann T, Oltrögge B, et al. (2011) Efficacy of a piroctone olamine/climbazol shampoo in comparison with a zinc pyrithione shampoo in subjects with moderate to severe dandruff. *Int J Cosmet Sci* 33 (3): 276–282.
15. Панюкова С. В., Пирузан А. Л., Корсунская И. М. Себорейный дерматит: как помочь пациенту. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (7): 46–48. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200314
Panyukova S. V., Piruzyan A. L., Korsunskaya I. M. Seborrheic dermatitis: how to help a patient. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (7): 46–48. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200314 (in Russian).
16. Schmidt-Rose T, et al. Efficacy of a Piroctone Olamine/climbazol Shampoo in Comparison with a Zinc Pyrithione Shampoo in Subjects with Moderate to Severe Dandruff. *International Journal of Cosmetic Science.* Vol. 33, No. 3, 2011, pp. 276–82.
17. Гаджигороева А. Г. Новые возможности в лечении себорейного дерматита волосистой части головы. *Клиническая дерматология и венерология.* 2005. № 2 С. 70–72.
Gadzhigorieva A. G. New opportunities in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2005. No. 2. P. 70–72 (in Russian).
18. Goldust M, Rezaee E, Raghifar R, Hemayat S (2013) Treatment of seborrheic dermatitis: the efficiency of sertaconazole 2% cream vs tacrolimus 0.03% cream. *Ann Parasitol* 59 (2): 73–77.
19. Sugita T, Tajima M, Tsubuku 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>
20. Болотная Л. А. Возможности такролимуса в лечении больных хроническими дерматозами. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии.* 2012; 2 (42): 27–32.
Bolotnaya L. A. Capabilities of tacrolimus in the treatment of patients with chronic dermatoses. *Ukrainian Journal of Severe Dermatology, Venereology, Cosmetology.* 2012; 2 (42): 27–32. (in Russian)
21. Ang-Tiu CU, Meghrajani CF Pimecrolimus 1% cream for the treatment of seborrheic dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012. Vol. 5. No. 1. P. 91–97.
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. Orfanos CE, Zouboulis CC. Oral retinoids in the treatment of seborrhea and acne. *Dermatology.* 1998; 196 (1): 140–147. <https://doi.org/10.1159/000017848>
26. 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.
27. 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>
28. Круглова Л. С., Котенко К. В., Коржачкина Н. Б., Тубровская С. Н. Физиотерапия в дерматологии. *ГЭОТАР-Медиа.* 304 стр.
Kruglova L. S., Kotenko K. V., Korzhachkina N. B., Tubrovskaya S. N. *Physiotherapy in dermatology.* GEOTAR-Media. 304 pages.
29. 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>
30. Dahl KB, Reyman F. Photochemotherapy in erythrodermic seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1977; 113 (9): 1295–6.
31. Давидович М. И. Опыт применения УФБ 311 нм в лечении себорейного дерматита. *РМЖ.* № 9 от 20.05.2015.
Davidovich M. I. Experience of using UVB311 nm in the treatment of seborrheic dermatitis. *Regular issues of RMJ* No. 9 from 20.05.2015 (in Russian).
32. Pirkhammer D, Seeber A, Honigsman 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
33. 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.

Статья поступила / Received 22.09.21
Получена после рецензирования / Revised 29.09.21
Принята в печать / Accepted 05.10.21

Сведения об авторе

Маркелова Екатерина Максимовна, врач-дерматовенеролог, косметолог.
E-mail: genslerkatya@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-5937-606X

ФГБУ «Поликлиника № 5» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Для переписки: Маркелова Екатерина Максимовна. E-mail: genslerkatya@rambler.ru

About the author

Markelova Ekaterina M., dermatovenerologist, cosmetologist.
E-mail: genslerkatya@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-5937-606X

Polyclinic No. 5 of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

For correspondence: Markelova Ekaterina M. E-mail: genslerkatya@rambler.ru

Для цитирования: Маркелова Е. М. Тактика ведения пациентов с себорейным дерматитом. *Медицинский алфавит.* 2021; (27): 56–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-56-60>

For citation: Markelova E. M. Management of patients with seborrheic dermatitis. *Medical alphabet.* 2021; (27): 56–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-56-60>



Потеря волос, ассоциированная с COVID-19: проблема и пути решения

А. Р. Сакания^{1,2}, О. О. Мельниченко², А. Л. Пирюзян¹, И. М. Корсунская^{1,2}

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Сведения об эпидемиологии, клинических проявлениях, профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 постоянно обновляются. Описаны клинические проявления COVID-19 на коже, включающие ангииты, акродерматит (acroangitis), папуло-везикулезные высыпания, папуло-сквамозные высыпания, розовый лишай, кореподобную сыпь, токсикодермию, обострение хронических дерматозов, искусственные поражения кожи и, наконец, выпадение волос. Одним из значимых провоцирующих факторов выпадения волос является стресс. Мировая пандемия COVID-19 для многих как раз и стала таким фактором. На сегодняшний день отсутствует полное понимание патогенеза потери волос, ассоциированной с COVID-19. Многие авторы предполагают, что в роли причин телогенового выпадения волос и андрогенной алопеции при COVID-19 могут выступать как сама инфекция и связанное с ней психоэмоциональное состояние, так и проводимая терапия заболевания. Ряд исследований демонстрируют связь между андрогенами, участвующими в патогенезе COVID-19, и возможным развитием андрогенной алопеции. Другие авторы наблюдают случаи развития телогенового выпадения волос, связанного с заболеванием COVID-19. В своей практике мы также сталкиваемся с диффузным поредением волос, предположительно, спровоцированным COVID-19. Зачастую пациенты не считают нужным обращаться к врачу по поводу выпадения волос и впервые записываются на прием только после безрезультатного самолечения. Попытки самостоятельного лечения, не дающие никаких результатов, могут формировать негативное отношение к ряду лекарственных препаратов. Задачей врача в таком случае является адекватная оценка состояния пациента и подбор оптимальной схемы терапии в каждой конкретной клинической ситуации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: потеря волос, андрогенная алопеция, диффузное поредение волос, телогеновое выпадение волос, COVID-19, стимуляторы роста волос.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hair loss associated with COVID-19: problem and solutions

L. R. Sakania^{1,2}, O. O. Melnichenko², A. L. Piruzyan¹, I. M. Korsunskaya^{1,2}

¹Centre for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

²Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

SUMMARY

Information on the epidemiology, clinical manifestations, prevention and treatment of the new coronavirus infection COVID-19 is constantly updated. Clinical manifestations of COVID-19 on the skin have been described, including angitis, acrodermatitis (acroangitis), papulo-vesicular rashes, papulo-squamous rashes, lichen rosacea, measles-like rash, toxicoderma, exacerbation of chronic dermatoses of the skin, hair and artificial lesions. One of the most significant triggers of hair loss is stress. The global COVID-19 pandemic has become such a factor for many. To date, there is no complete understanding of the pathogenesis of hair loss associated with COVID-19. Many authors suggest that both the infection itself and the associated psychoemotional state, and the therapy of the disease, can act as the causes of telogen hair loss and androgenic alopecia in COVID-19. A number of studies demonstrate a link between androgens involved in the pathogenesis of COVID-19 and the possible development of androgenic alopecia. Other authors have observed cases of telogen hair loss associated with COVID-19 disease. In our practice, we also encounter diffuse hair thinning, presumably caused by COVID-19. Often, patients do not consider it necessary to consult a doctor for hair loss, and for the first time make an appointment only after self-medication is ineffective. Self-treatment attempts that do not give any results can form a negative attitude towards a number of drugs. In this case, the doctor's task is to adequately assess the patient's condition and select the optimal therapy regimen for each specific clinical situation.

KEY WORDS: hair loss, androgenic alopecia, diffuse hair thinning, telogen hair loss, COVID-19, hair growth stimulants.

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

Телогеновое выпадение волос (ТБВ) характеризуется диффузным выпадением волос, развивающимся через 2–3 месяца после воздействия стресса или иного провоцирующего фактора. Заболевание COVID-19 потенциально является одним из значимых факторов стресса. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, испытывают огромный психосоциальный и физиологический стресс.

Н. Olds с соавт. провели ретроспективный анализ 552 медицинских карт пациентов, наблюдавшихся по поводу инфекции COVID-19 с февраля по сентябрь 2020 года [7]. У 10 пациентов было диагностировано телогеновое выпадение волос, обусловленное инфекцией. Средний возраст больных составил 48,5 года, основную массу пациентов (90%) составили женщины. Выпадение волос начиналось в среднем через 50 дней после появления первых симптомов инфекции

COVID-19. Около 80% больных получали антибиотики, системные кортикостероиды и (или) гидроксихлорохин по поводу инфекции COVID-19. 70% пациентов лечились в условиях стационара. В качестве триггера ТБВ наиболее вероятно выступила инфекция COVID-19, однако нельзя также исключить ТБВ, вызванную гидроксихлорохином, азитромицином или другими лекарственными средствами.

Устранение причины выпадения волос является ключевым аспектом успешного лечения ТБВ [8]. Сюда относятся: лечение основного заболевания; прекращение приема лекарственных препаратов, провоцирующих алопецию; устранение дефицита питательных веществ и ряд других мероприятий. Пациенты, завершившие лечение по поводу COVID-19, не только прекращают прием соответствующих лекарственных средств, но и перестают испытывать

стресс, вызванный заболеванием. Однако известно, что ТВВ может длиться несколько месяцев и даже дольше после первоначального стресса.

Андрогенная алопеция (АА) – это нерубцовая потеря волос у мужчин и женщин, вызванная действием андрогенов на волосные фолликулы и возникающая у лиц с генетической предрасположенностью. Заболевание носит хронический прогрессирующий характер и охватывает миллионы людей во всем мире. Методы лечения АА ограничены, а понимание патофизиологии, лежащей в основе заболевания, все еще развивается. Наряду с генетической предрасположенностью и сложными биохимическими процессами, происходящими в клетках волосного сосочка, широко обсуждается роль новой коронавирусной инфекции COVID-19 в развитии АА.

Ключевым андрогеном, участвующим в патогенезе АА, считается дигидротестостерон, продуцируемый из тестостерона в волосном фолликуле при участии фермента 5 α -редуктазы II типа [9]. Как у мужчин, так и у женщин фронтальные волосные фолликулы демонстрируют более высокие уровни 5 α -редуктазы и андрогенных рецепторов в сравнении с затылочными областями. 5 α -редуктаза конкурирует за тестостерон с ароматазой – внутриклеточным ферментом, трансформирующим андрогены в эстрогены. В условиях конкуренции за общий субстрат выработка дигидротестостерона зависит от соотношения этих ферментов: чем больше в клетке ароматазы, тем меньше тестостерона доступно 5 α -редуктазе. Согласно данным, полученным М. Е. Sawaya с соавт., уровень экспрессии ароматазы значительно выше в затылочной области [10]. Установлено, что содержание андрогенных рецепторов в фронтальных волосных фолликулах у мужчин на 40% выше, чем у женщин. Кроме того, уровни 5 α -редуктазы у мужчин в этих зонах превышают аналогичные показатели у женщин в три раза. Полученные данные соответствуют типичному распределению клинических проявлений андрогенной алопеции между полами с большим вовлечением в патологических процесс лобно-височных областей у мужчин.

В клетках волосного сосочка андрогены связываются с соответствующим рецептором и оказывают влияние на выработку паракринных факторов, представляющих собой вещества малого радиуса действия, от которых зависит деление стволовых клеток волос и состояние внеклеточного матрикса [11]. Дегенеративным изменениям подвергаются не только волосные фолликулы – кожа волосистой части головы истончается, нарушается кровоснабжение, сокращается глубина залегания волосных фолликулов. Волосы становятся более тонкими, короткими, теряют пигмент. Как правило, спустя годы после дебюта АА в области части волосных фолликулов развиваются процессы замещения соединительной тканью, в связи с чем соответствующий фолликул необратимо теряет способность к производству волоса.

Ряд исследований демонстрируют связь между андрогенами, участвующими в патогенезе COVID-19, и возможным развитием АА.

Выявлено несколько механизмов участия андрогенов в патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19. В частности, андроген-регулируемая протеаза TMPRSS2 является клеточным корецептором, необходимым для инфицирования SARS-CoV-2 [12]. Поскольку андрогены обладают иммунодепрессивным действием, андрогенза-

висимая иммунная модуляция представляет собой еще одно звено патогенеза, что подтверждается преобладанием мужчин среди взрослых пациентов с COVID-19 [13, 14].

Рядом исследователей было выдвинуто предположение о влиянии генетических факторов на географическое распространение COVID-19. Аденолат-пермиссивный фенотип гена *HSD3B1* кодирует 3 β -гидроксистероид дегидрогеназу-1, которая участвует в превращении дегидроэпиандростерона в активные и более мощные андрогены. В соответствии с данными проекта «1000 геномов» Италия и Испания имеют самую высокую частоту аллеля *HSD3B1* в общей популяции [15]. Это может объяснить, почему андрогенетическая алопеция впервые была зарегистрирована в Испании во время пандемии COVID-19. В испанском клиническом исследовании с участием 41 мужчины европеоидной расы (средний возраст 58 лет) с двусторонней COVID-19 – пневмонией у 29 (71%) отмечалась андрогенная алопеция по шкале Норвуда – Гамильтона более 2; у 16 (39%) андрогенная алопеция была классифицирована как тяжелая (4 и более баллов по шкале Норвуда – Гамильтона) [16].

Wambier с соавт. сообщили о более высокой распространенности АА у 175 госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению с ожидаемой распространенностью среди населения того же возраста [17].

Крупнейшее исследование распространенности АА среди пациентов с COVID-19 было проведено в Бразилии Müller Ramos с соавт. С мая по сентябрь 2020 года исследователями было проанализировано в общей сложности 43 595 анкет (39 789 контрольных, 2332 подозреваемых и 1474 подтвержденных случая COVID-19). Авторы изучили демографические данные, сопутствующие заболевания, цвет волос и количество волос в зависимости от статуса COVID-19 и тяжести заболевания. Исследователи обнаружили, что распространенность седины и облысения коррелировала с возрастом и, как и ожидалось, тяжесть заболевания была связана с возрастом и конкретными сопутствующими заболеваниями участников. В то же время пол, возраст, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания и их сложные взаимосвязи в отношении COVID-19 требуют проведения многомерного регрессионного анализа, который авторы не предоставляют для подтверждения своего утверждения о том, что, помимо АА, как первоначально предложили Wambier и др., седые волосы могут представлять собой еще один независимый фактор риска серьезности заболевания [18].

В своей практике мы также наблюдали постинфекционное выпадение волос у 43 пациентов в возрасте от 24 до 56 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19. У 16 пациентов выпадение волос началось на фоне COVID-19, у 27 выпадение волос началось через 3–6 недель после перенесенной инфекции. Только 18 пациентов получали ретровирусную терапию и антибиотики по поводу коронавирусной инфекции, для остальных единственной возможной причиной выпадения волос можно назвать стресс, вызванный перенесенной инфекцией.

15 пациентов самостоятельно начали использование миноксидила наружно, на фоне чего выпадение волос резко усилилось, что и побудило их прекратить самолечение и обратиться к специалисту. Учитывая фобию пациентов перед выпадением волос на фоне приема миноксидила, всем 43 пациентам было рекомендовано использование стимулятора

роста волос *ALERANA*, прием витаминно-минерального комплекса *ALERANA* и применение средств ухода той же серии.

Витаминно-минеральный комплекс *ALERANA* включает две формулы. Формула «День» содержит витамины С, Е, В₁, магний, железо, бета-каротин, фолиевую кислоту и селен. Формула «Ночь» – цистин, цинк, кальция D-пантотенат, витамины В₂, В₆, В₁₂, D₃, кремний, биотин и хром. Обе формулы подобраны с учетом суточного ритма роста волос и совместимости компонентов. Указанные компоненты оказывают оздоравливающий и укрепляющий эффект на волосы за счет улучшения питания волосяных луковиц и восполнения недостаточного уровня микроэлементов, участвующих в формировании волосяного стержня.

Стимулятор роста волос *ALERANA* представляет собой сыворотку с комплексом растительных стимуляторов роста волос RootBio и AnaGain. Состав стимулятора был обновлен в 2020 году, ранее основными компонентами являлись *Capilectine* и *Procapil*. RootBio представляет собой растительные метаболиты из листьев базилика, ингибирующие активность фермента 5 α -редуктазы, вызывающего выпадение волос. AnaGain является вторичным растительным метаболитом из ростков гороха и воздействует на волосяной фолликул, усиливая клеточный метаболизм и активизирует рост волос.

Немаловажную роль в терапии выпадения волос играют и средства ухода – различные шампуни и бальзамы. Эти средства линейки *ALERANA* в своем составе также имеют RootBio и AnaGain, что дополняет эффект от основной терапии. Линейка шампуней и бальзамов включает в себя 12 средств, что позволяет подобрать каждому пациенту индивидуальную схему ухода за волосами.

Наш подход к терапии диффузного поредения волос с использованием средств линейки *ALERANA* у пациентов, перенесших COVID-19, позволил получить значимые результаты достаточно быстро. Через месяц у 25 из 43 пациентов полностью прекратилось выпадение волос, через 3 месяца у всех пациентов отмечен активный рост волос, а через полгода от начала терапии 19 пациентов наблюдают полное восстановление волосяного покрова, остальные 24 пациента продолжают рекомендованную терапию.

При постановке диагноза «андрогенная алопеция» лечение следует сочетать со спреем *ALERANA* (миноксидил 2%) и сывороткой *ALERANA*. Через 2 месяца при отсутствии значимого клинического эффекта можно назначать спрей *ALERANA* с повышенной концентрацией миноксидила – 5%. Данная схема терапии с постепенным увеличением

концентрации миноксидила обусловлена сосудистыми нарушениями, связанными с коронавирусной инфекцией и направлена на снижение интенсивности выпадения волос возможном на фоне приема миноксидила.

На сегодняшний день заболевания, возникающие после перенесенной коронавирусной инфекции, становятся все более актуальным вопросом и, по всей видимости, это проблема останется с нами надолго. Потеря волос, ассоциированная с COVID-19, не стала исключением. Учитывая негативное влияние этого состояния на качество жизни пациентов, крайне важно своевременно определить причину потери волос и назначить адекватную терапию заболевания. Лечение должно быть эффективным, способствовать быстрому достижению видимого улучшения, а результат должен сохраняться в течение длительного времени.

Список литературы / References

1. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther*. 2020; 33(5): e13549. DOI: 10.1111/dth.13549.
2. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. DOI: 10.1111/jdv.16387.
3. Mungmunpuntipantip R, Wianitkit V. COVID-19 and cutaneous manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. DOI: 10.1111/jdv.16483.
4. Lei Y, Huang X, Barni S, et al. Clinical features of imported cases of coronavirus disease 2019 in Tibetan patients in the plateau area. *Infect Dis Poverty*. 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-22978/v1
5. Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, et al. The AAD COVID-19 registry: crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.045.
6. Клиническая характеристика кожных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. БУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов Минобрнауки России». Москва, электронное издание, 2020, 41 с.
7. Clinical characteristics of skin manifestations in the new coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2. Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova, Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, electronic edition, 2020, 41 p.
8. Olds H, Liu J, Luk K, Lim HW, Ozog D, Rambhatla PV. Telogen effluvium associated with COVID-19 infection. *Dermatol Ther*. 2021 Mar; 34(2): e14761. <https://doi.org/10.1111/dth.14761> Epub 2021 Jan 14
9. Asghar F, Shamim N, Farooque U, Sheikh H, Aqeel R. Telogen effluvium: a review of the literature. *Cureus*. 2020; 12(5): e8320 <https://doi.org/10.7759/cureus.8320>
10. Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002; 198(1–2): 89–95. PMID: 12573818.
11. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 1997; 109(3): 296–300. PMID: 9284093.
12. K. Hamada, V. A. Randall. Inhibitory autocrine factors produced by the mesenchyme-derived hair follicle dermal papilla may be a key to male pattern baldness. *British Journal of Dermatology*. 2006–04–01. Vol. 154, Iss. 4, P. 609–618. ISSN 1365–2133. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07144.x.
13. Hoffmann M, Klein-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271. e8–280.e8.
14. Li Q, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. 10.1002/jmv.25757.
15. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8): 727–733.
16. Sabharwal N, Sharifi N. HSD3B1 genotypes conferring adrenal-restrictive and adrenal-permissive phenotypes in prostate cancer and beyond. *Endocrinology*. 2019; 160: 2180–2188.
17. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, et al. A preliminary observation: male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain – a potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19(7): 1545–1547.
18. Wambier CG, Vano-Galvan S, McCoy J, et al. Androgenetic Alopecia Present in the Majority of Hospitalized COVID-19 Patients – the 'Gabrin sign'. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 69: 680–682.
19. Müller Ramos P, Ianhez M, and Amante Miot H. (2020). Alopecia and grey hair are associated with COVID-19 severity. *Exp Dermatol*. 29: 1250–1252. <https://doi.org/10.1111/exd.14220>

Статья поступила / Received 22.09.21

Получена после рецензирования / Revised 29.09.21

Принята в печать / Accepted 05.10.21

Сведения об авторах

Сакания Луиза Руслановна, врач-дерматовенеролог¹, младший научный сотрудник². ORCID: 0000-0003-2027-5987

Мельниченко Ольга Олеговна, к.м.н., врач-дерматовенеролог². ORCID: 0000-0002-0522-3225

Пирузян Анастас Левоникович, д.м.н., проф., г.н.с.¹ ORCID: 0000-0001-8039-8474

Корсунская Ирина Марковна, проф., зав. лабораторией¹, г.н.с.² E-mail: marykor@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6583-0318

¹ФБН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, Москва

²БУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Корсунская Ирина Марковна. E-mail: marykor@bk.ru

Для цитирования: Сакания Л.Р., Мельниченко О.О., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Потеря волос, ассоциированная с COVID-19: проблема и пути решения. *Медицинский алфавит*. 2021; (27): 61–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-61-63>

About authors

Sakania Luiza R., dermatovenereologist¹, junior researcher². ORCID: 0000-0003-2027-5987

Melnichenko Olga O., PhD Med, dermatovenereologist². ORCID: 0000-0002-0522-3225

Piruzyan Anastas L., DM Sci (habil.), professor, senior researcher¹. ORCID: 0000-0001-8039-8474

Korsunskaya Irina M., professor, head of laboratory¹, researcher². E-mail: marykor@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6583-0318

¹Centre for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

²Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Corresponding author: Korsunskaya Irina M. E-mail: marykor@bk.ru

For citation: Sakania L.R., Melnichenko O.O., Piruzyan A.L., Korsunskaya I.M. Hair loss associated with COVID-19: problem and solutions. *Medical alphabet*. 2021; (27): 61–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-61-63>

Клинический случай панникулита с летальным исходом, возникшим в результате введения липолитика

Н. В. Романова, Е. Ю. Соловьева, Ф. Э. Троицкий

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль

РЕЗЮМЕ

В статье описывается клинический случай пятикратного введения прямого липолитика – фосфатидилхолина / дезоксихолевой кислоты с косметической целью, результатом чего стали распространенный септальный панникулит, системная воспалительная реакция, вторичный миозит, тромботический микроангиопатический синдром, жировой некроз головки поджелудочной железы, некротический нефроз и полиорганная недостаточность, приведшие к смерти пациентки.

Материалы и методы. Анализ медицинской документации, гистологическое исследование аутопсийного материала.

Выводы. Инъекционный липолиз с помощью фосфатидилхолин / дезоксиколата натрия вызывает неконтролируемый некроз жировой и сосудистой ткани, фиброз, что делает неопределенным отдаленные последствия введения данных препаратов для нехирургического лечения отложений подкожного жира. Фосфатидилхолин / дезоксиколат натрия не рекомендуется для использования при наличии общего ожирения, соматической патологии, а также у пожилых пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фосфатидилхолин, дезоксиколат натрия, инъекционный липолиз, панникулит, ожирение, летальный исход.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of fatal panniculitis resulting from administration of lipolytic

N. V. Romanova, E. Yu. Solovyova, F. E. Troitsky

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

The article describes a clinical case of a five-fold administration of a direct lipolytic – phosphatidylcholine / deoxycholic acid for cosmetic purposes, which resulted in widespread septal panniculitis, systemic inflammatory reaction, secondary myositis, thrombotic microangiopathic syndrome, fatty necrosis of the pancreatic head, necrotic nephrosis and multiple organ failure, which led to death of the patient.

Materials and methods. Analysis of medical records, histological examination of autopsy material.

Conclusions. Injection lipolysis using phosphatidylcholine / deoxycholate causes uncontrolled necrosis of adipose and vascular tissue, fibrosis, which makes the indefinitely long-term consequences of the administration of drugs for the non-surgical treatment of subcutaneous fat deposits. Phosphatidylcholine / sodium deoxycholate is not recommended for use in the presence of general obesity, somatic pathology, or in elderly patients.

KEY WORDS: phosphatidylcholine, sodium deoxycholate, injection lipolysis, panniculitis, obesity, death.

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

Введение

Ожирение часто связано с депрессией и отрицательно влияет на многие аспекты жизни.

В настоящее время существуют различные варианты коррекции этого состояния, которые могут быть использованы как по отдельности, так и в комплексе: консервативный (создание отрицательного энергетического баланса) и хирургическая коррекция зон, не поддающихся консервативному лечению. В связи с возросшими требованиями в эстетической медицине появился третий метод – мезотерапия [1].

Мезотерапия, как метод целенаправленного подкожного инъекционного введения лекарственных средств, была разработана М. Pistor во Франции в 1952 году. Она представляет собой малоинвазивный метод доставки лекарств, при которых они вводятся непосредственно в кожу и подкожно расположенные ткани с целью улучшения их косметического состояния.

При мезотерапии глубина проникновения иглы не должна превышать 4 мм в кожу, а инъекции распределяются равномерно по поверхности кожи.

Наиболее важными факторами, определяющими действенность мезотерапевтического метода лечения, являются микродоза, локальное воздействие и редкость применения: «мало, редко, в нужное место» [2].

Мезотерапия широко используется в косметологии и является весьма эффективной процедурой при липолизе целлюлита и растворении локализованного жира [3]. Инъекционный липолиз активно используется в эстетической медицине с 2004 года. Первоначально мезотерапия и другие инъекционные методы похудения (инъекционный липолиз, адиполиз) были восприняты с энтузиазмом, но вскоре стали предметом критического изучения средств массовой информации и Управлений по санитарному контролю

за продуктами и медикаментами министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) [4].

Спрос на липолитическую инъекционную терапию по эстетическим показаниям постоянно растет. Однако, несмотря на привлекательность метода инъекционного липолиза в качестве якобы растворяющих жир инъекций, безопасность и эффективность этих новых косметических процедур остаются неоднозначными для большинства пациентов и врачей.

Необходимы дополнительные клинические и экспериментальные исследования, чтобы более точно установить безопасность и эффективность этих методов лечения [4].

Большинство составов, предназначенных для проведения инъекционной химической абляции жировой ткани, содержат фосфатидилхолин, солюбилизованный дезоксихолатом натрия. Первоначально они появились как альтернатива липосакции для уменьшения локальных жировых отложений. Доказательства липолитического эффекта этих препаратов базируются на клинических исследованиях, которые демонстрируют уменьшение объема жировой ткани после подкожных инъекций. Однако основной механизм действия фосфатидилхолина до сих пор четко не изучен и остается неясным.

Первоначально препарат, состоящий в основном из липидного фосфатидилхолина, растворенного в желчной соли дезоксихолата, использовался в качестве внутривенного лекарства для предотвращения или лечения жировой эмболии [5].

Rotunda и его коллеги продемонстрировали, что дезоксихолевая кислота физически разрушает клеточную мембрану адипоцитов, вызывая гибель клеток и что относительно бедная белком ткань такая как жир, более чувствительна к цитолитическим эффектам дезоксихолевой кислоты, чем относительно богатые белком ткани, такие как кожа и мышцы [6, 7].

Имеются данные, что после инъекции липолитического раствора клеточная стенка адипоцитов разрушается, что приводит к запуску каскада воспалительного некроза клеток и уменьшению размера адипоцитов [8].

Данные ряда исследований позволяют предположить, что при использовании фосфатидилхолина не индуцируется ферментативный липолитический путь, а уменьшение объема после инъекций, вероятно, связано с действием дезоксихолата, как детергента, а его жироснижающий эффект опосредован главным образом индукцией гибели клеток адипоцитов, а не липолизом [9, 10].

На сегодняшний день нет опубликованных гистологических исследований, объясняющих механизм действия фосфатидилхолина / дезоксихолата. Имеются данные исследования материала пункционной биопсии кожи пациента через 2 недели после мезотерапии с помощью ФТХ/ДХ. Они демонстрируют, что уменьшение подкожного жира после инъекций является следствием развития адипонекроза, обусловленного воспалением [11, 12].

Имеются данные, что фосфатидилхолин индуцирует липолиз и апоптоз в адипоцитах по фактору некроза опухоли альфа (TNF- α) – зависимому пути, через который ФДХ и реализует эти эффекты [13, 14].

Дезоксихолевая кислота широко используется в качестве растворителя в липолитических инъекциях, реализуя свои эффекты путем развития адипонекроза [15].

Инъекционная дезоксихолевая кислота в настоящее время одобрена только для лечения стойкого подбородочного жира. Многие косметологи используют ее не по прямому назначению: для коррекции жировой ткани в других частях тела.

На настоящий момент нет обзора, суммирующего использование инъекционных липолитиков не по назначению [16].

По данным исследования, посвященного изучению влияния введения фосфатидилхолина, солюбилизованного дезоксихолатом, на подкожную ткань у крыс и человека-добровольца, инъекционный липолиз вызывает фиброз и некроз жировой и сосудистой тканей у крыс и человека. В биоптатах подкожно-жировой клетчатки из мест инъекций определяются дозозависимое снижение целостности мембран и жизнеспособности адипоцитов. Гистологические изменения также включали фиброплазию, полоскообразный фиброз в области кожных мышц и частичную потерю мышц. Максимально высокая доза вызвала обширный адипонекроз, образование жировых кист и некротические изменения стенок мелких кровеносных сосудов. Гистологические срезы подкожной ткани добровольца демонстрировали дозозависимый панникулит, жировые кисты и некроз сосудов) [17].

Количество исследований, посвященных вопросам безопасности применения липолитиков невелико, а большинство из них имеют ограниченный размер выборки.

Часто липолитические препараты используются не по показаниям, одобренным Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития России, FDA или другими разрешительными организациями, то есть off-label [17].

Основные проблемы, связанные с безопасностью мезотерапии, включают развитие инфекции в местах инъекций из-за нарушения стерильности в ходе процедуры [18].

Наиболее частыми побочными эффектами являются отек, локальная болезненность, экхимозы и онемение, которые обычно проходят самостоятельно и не требуют коррекции.

Описанные в доступной литературе побочные эффекты преимущественно имели локальный характер и включали боль, отек, эритему, местную инфекцию или абсцесс, лихеноидные высыпания, гиперпигментацию и реакции гиперчувствительности [3].

Описывались местные реакции при мезотерапии липолитических препаратов в виде развития контактного дерматита (19) и развития инфекционных осложнений. Сообщается о случае кожного микобактериоза, вызванного *M. lentiflavum*, у иммунокомпетентного пациента после подкожной инъекции липолитика [20].

Часто сообщается о развитии таких побочных эффектов, как отек, боль и гематома после введения инъекционных липолитиков с целью коррекции локальных жировых осложнений. Дискомфорт, боль и отек описывались наиболее часто. Эти явления имеют временный характер и могут продолжаться до 10–14 дней после инъекции липолитиков. Экхимозы возникают из-за повреждения местных кровеносных сосудов, имеют локальный характер и регрессируют через несколько дней. Реже наблюдались осложнения, включающие развитие некроза кожи, транзиторной нейропаралича, окклюзионных событий, сосудистых повреждений, и возникновение алопеции [21, 22, 15].

По данным клинических исследований, небольшое количество пациентов испытывали сильную боль, ринофарингит, дисфагию, головокружение, тошноту и расстройство желудочно-кишечного тракта. О тяжелых длительных нежелательных явлениях сообщалось как о редких [22].

Знание местной анатомии, основных свойств и побочных эффектов липолитических смесей имеет фундаментальное значение для предотвращения развития осложнений

Учитывая ограниченное количество данных, необходимы дальнейшие исследования для определения профиля безопасности использования инъекционных липолитиков, особенно при использовании в областях, не соответствующих назначению.

Случаев летального исхода после введения инъекционных липолитиков в доступной литературе ранее описано не было

Цель работы: разбор клинического случая летального исхода пациентки после многократного введения липолитиков.

Материалы и методы: анализ медицинской документации, гистологическое исследование аутопсийного материала.

Результаты

Анамнез заболевания собран прижизненно со слов больной. Пациентка К., 1957 года рождения, выполнила пять процедур инъекций липолитика фосфатидилхолин / дезоксихолат натрия в салоне красоты с целью уменьшения жировых отложений в области живота, ягодиц и бедер с января по март 2019 года. Рост 165 см, вес 86 кг, ИМТ = 32, что соответствует I степени ожирения в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Инъекции фосфатидилхолин / дезоксихолата натрия выполнялись в область живота, бедер, ягодиц; протоколы процедур отсутствуют, объем вводимых препаратов за одну процедуру и за курс неизвестен. Перед введением препаратов в салоне красоты никаких исследований – лабораторных или функциональных – пациентке не проводилось. Инъекции выполнялись с интервалом 2 недели. После третьей процедуры введения липолитика, примерно 10 марта 2019 года, пациентка К. почувствовала слабость, повышение температуры до субфебрильных цифр. За медицинской помощью не обращалась, сотрудники салона красоты, где она выполняла инъекции, заверили, что это нормальная реакция на введение препаратов, после чего пациентке было выполнено еще две процедуры. В течение последующих 2 недель после последней процедуры состояние больной К. резко ухудшилось: возникли выраженная слабость, повышение температуры до 38,0–38,5 °С, выраженная болезненность и изменение цвета кожи живота, бедер, ягодиц в тех местах, куда выполнялись инъекции. Госпитализирована



Рисунок 1. Поражение кожи после пяти процедур введения фосфатидилхолина / дезоксихолата натрия.



Рисунок 2. Поражение кожи после пяти процедур введения фосфатидилхолина / дезоксихолата натрия.



Рисунок 3. Поражение кожи после пяти процедур введения фосфатидилхолина / дезоксихолата натрия.

Таблица 1
Динамика показателей общего клинического анализа крови

Дата	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Эозиноциты	Палочкоядерные	Сегментоядерные	Лимфоциты	Моноциты	СОЭ
02.04.2019	3,8	324	4,5	0	37	38	23	2	37
09.04.2019	3,9	154	4,9	0	10	69	18	3	28
15.04.2019	3,6	162	5,0	0	18	54	26	2	38
18.04.2019	3,7	144	4,5	0	16	55	27	2	34
25.04.2019	3,4	167	5,1	0	8	77	11	4	25
07.05.2019	3,7	97	4,2	0	21	61	17	1	18
21.05.2019	3,2	69	9,6	0	6	86	5	3	12
22.05.2019	2,45	102	15,8						

с инфекционную больницу с диагнозом «инфекция подкожно-жировой клетчатки». Проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном внутривенно, азитромицином перорально, детоксикационная терапия – без эффекта. В подкожно-жировой клетчатке бедер, ягодиц, живота появилась флюктуация, состояние ухудшалось, пациентка была переведена в хирургическое отделение с диагнозом «множественные флегмоны подкожно-жировой клетчатки, системный васкулит». Были выполнены разрез в области левой ягодицы и дренирование с получением густого желтого цвета, отделяемого по дренажу. Посев на флору от 10.04.2019 – роста нет. Посев крови на стерильность от 03.04.2019 – роста нет. 19.04.2019 года консультирована сотрудниками кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ЯГМУ». Состояние тяжелое, кожные покровы бледные, выражена мышечная слабость, пациентка не может стоять и сидеть, самостоятельно раздеться, на вопросы отвечает спутанно, не ориентируется в пространстве и времени, температура 38,5 °С. На коже молочных желез, живота, бедер, ягодиц – множественные синюшного цвета пятна без четких границ, отечные, резко болезненные при пальпации, в области поясницы множественные эрозии, на левой ягодице – язва около 5 см в диаметре, отделяемое густое, обильное, желтого цвета, отмечается выраженная болезненность (рис. 1, 2, 3). Диагноз «панникулит? Медикаментозно индуцированный дерматомиозит?» Рекомендован срочный перевод пациентки в реанимационное отделение.

20.04.2019 пациентка К. поступила с лихорадкой 39 °С, инфильтрацией, отеком кожи туловища, бедер с геморрагиями, язвами, эрозиями, отеком молочных желез, язвенными дефектами кожи левой ягодицы, поясничной области с мокнутием. В течение суток в реанимации – прогрессивное ухудшение состояния. 21.05.19 в 09:35 – асистолия. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут – без эффекта. Констатирована смерть 21.05.2019 в 10:05.

В таблицах 1, 2, 3 представлена динамика показателей общего анализа крови, показателей коагуляции и иммуноглобулинов.

На секции – картина распространенного септального панникулита с поражением клетчатки бедер, живота,

Таблица 2
Динамика показателей иммуноглобулинов крови

Дата	IgM	IgA	IgG
28.04.2019	2,9 (0,4–2,3)	3,04 (0,70–4,0)	12,8 (7,0–16,0)
21.05.2019	3,19 (0,5–2,0)	4,14 (0,8–4,0)	18,32 (4,8–16,0)

Таблица 3
Динамика показателей коагуляции

Дата	АЧТВ	Д-димер
Неизвестна (до ЯОКБ)		971 (0–500)
21.05.19–08:45 21.05.19–18:00	53,2 (29,7) Более 200	1,01

поясницы, груди и ягодиц, вторичными изменениями поперечнополосатой мускулатуры по типу миозита с дегенеративными изменениями волокон. Тяжелые дистрофические изменения паренхиматозных органов: жировой гепатоз и некротический нефроз. Верхняя доля правого легкого с картиной мелкоочаговой бронхопневмонии. Головка поджелудочной железы с очагами жирового некроза. Признаки серозного миокардита и активное хроническое воспаление в стенке толстого и тонкого кишечника.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: распространенный септальный панникулит.

Осложнения основного заболевания: вторичный миозит и множественные субэпидермальные кровоизлияния. Мелкоочаговая бронхопневмония в верхней доле правого легкого (бактериологическое исследование № 154: *Klebsiella pneumoniae*). Жировые некрозы в области головки поджелудочной железы. Серозный миокардит. Хронический активный энтероколит. Анемия (ОАК от 22.05.2019: эритроциты – 2,45, гематокрит – 19,1, гемоглобин – 72). Некротический нефроз. Жировой гепатоз. Малый двухсторонний гидроторакс (200 и 300 мл). Отек легких. Отек головного мозга.

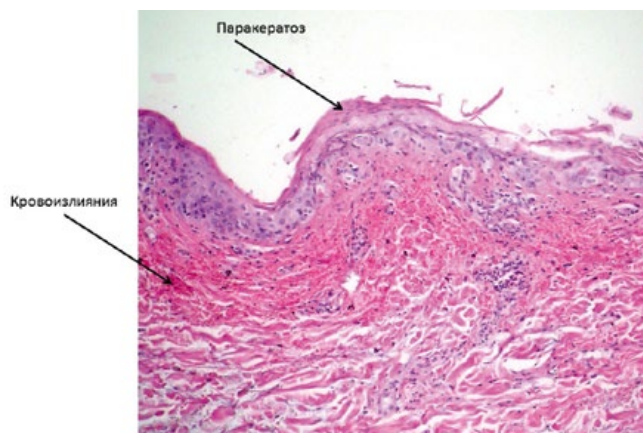


Рисунок 4. Эпителиальный пласт передней брюшной стенки с дистрофическими изменениями, паракаротозом, явлениями спонгиоза, нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрацией в эпителии и субэпителиальных отделах дермы, массивные субэпителиальные кровоизлияния.

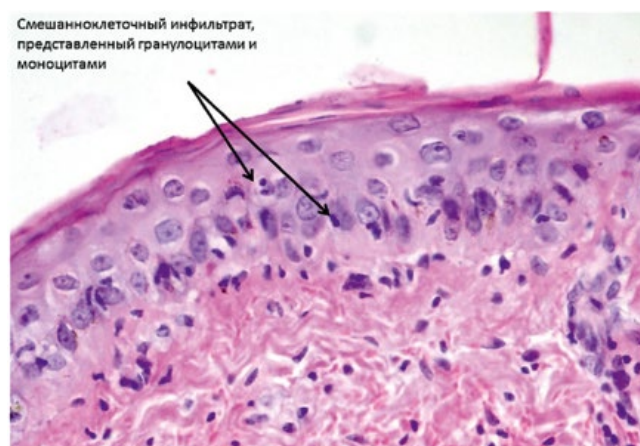


Рисунок 5. Гистологический срез кожи (аутопсийный материал) Эпителиальный пласт с дистрофическими изменениями, паракаротозом, явлениями спонгиоза, нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрацией в эпителии и субэпителиальных отделах дермы.

Сопутствующие заболевания: киста правого яичника.

На секции картина распространенного септального панникулита с поражением клетчатки бедер, живота, поясницы, груди и ягодиц, вторичными изменениями поперечнополосатой мускулатуры по типу миозита с дегенеративными изменениями волокон (рис. 4, 5, 6). Тяжелые дистрофические изменения паренхиматозных органов: жировой гепатоз и некротический нефроз. Верхняя доля правого легкого с картиной мелкоочаговой бронхопневмонии. Головка поджелудочной железы с очагами жирового некроза (рис. 7). Признаки серозного миокардита и активное хроническое воспаление в стенке толстого и тонкого кишечника.

Обсуждение

Процедура мезодиссолюции – введение гиперосмолярных коктейлей в подкожно-жировую клетчатку с целью уменьшения жировых отложений – популярная косметологическая процедура. Наиболее часто для этой цели используется фосфатидилхолин / дезоксихолат натрия, которые нарушают целостность мембраны адипоцитов. Согласно данным литературы, гистологические

изменения, вызванные препаратом, включали фиброплазию, полоскообразный фиброз в области кожных мышц и частичную потерю структуры мышечной ткани. Наибольшая доза вызывала распространенный некроз жира, дозозависимый панникулит, жировые кисты и некроз сосудов [17].

Пациентке К. препарат вводился пять раз в больших объемах и на больших площадях кожи. На фоне обширного разрушения подкожно-жировой клетчатки и образования продуктов некроза запустился синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) с вовлечением практически всех органов и систем организма, нарушением в системе коагуляции и мощным цитокиновым взрывом. Также одним из возможных сценариев запуска данной реакции является развитие феномена Артюса в ответ на подкожное введение препаратов, при котором развивается мощная гиперергическая реакция с образованием растворимых иммунных комплексов на стенках капилляров с участием IgG, реже IgM, активация комплемента – васкулит, некроз. Кроме того, механизм развития тяжелых некрозов в коже может быть вторичным: продукты

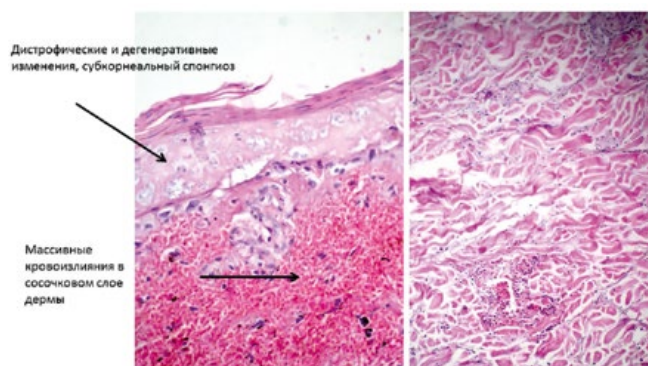


Рисунок 6. Эпителиальный пласт с дистрофическими изменениями, паракаротозом, явлениями спонгиоза, нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрацией в эпителии и субэпителиальных отделах дермы, массивные субэпителиальные кровоизлияния.

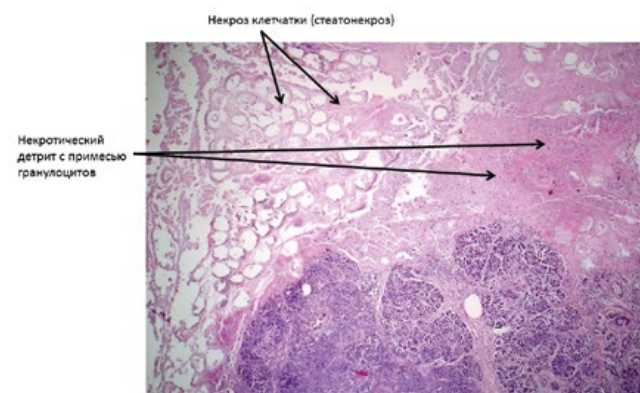


Рисунок 7. Поджелудочная железа: в области головки по краю железы – участки жирового некроза общим размером 2,0 × 2,0 × 1,5 см. Паренхима с очагами стеатонекроза с участками бесструктурного некротического детрита с примесью гранулоцитов.

липолиза вызвали развитие токсического гепатита, что привело к нарушению выработки факторов свертывания – антитромбина / протеина С, которые вторично могли усугубить некрозы мягких тканей и запустить процесс диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Данный клинический случай затрагивает еще и проблемы оказания качественных косметологических услуг. Введение липолитиков пациентке К. было противопоказано в принципе ввиду возраста (62 года), наличия ожирения I степени и возможной соматической патологии, которая не была диагностирована перед началом процедур. Отсутствовали динамическое обследование и наблюдение за пациенткой. Возможно, имели место нарушение технологии введения, применение несертифицированных препаратов, так называемые авторские методики.

Заключение

Инъекционный липолиз с помощью фосфатидилхолина / дезоксихолата натрия вызывает неконтролируемый некроз жировой и сосудистой ткани, фиброз, что делает неопределенным отдаленные последствия введения ФХ/ДХ для нехирургического лечения отложений подкожного жира. Учитывая ограниченное количество данных по побочным эффектам, необходимы дальнейшие исследования для определения профиля безопасности использования инъекционных липолитиков. Фосфатидилхолин / дезоксихолат натрия не рекомендуется для использования при наличии общего ожирения, соматической патологии, а также у пожилых пациентов.

Список литературы / References

1. Кощко Ю. Н. Сравнение действия различных тканевых липолитиков на метаболизм жировой ткани человека. Молодой ученый. 2010, № 6 (17), С. 367–369. URL: <https://moluch.ru/archive/17/1705/>
2. Yu. N. Koshko. Comparison of the effect of various tissue lipolytics on the metabolism of human adipose tissue. Young Scientist. 2010, No. 6 (17), pp. 367–369. URL: <https://moluch.ru/archive/17/1705/>
3. Шумов И. В. Мезотерапия в косметологии. Ваш врач-косметолог. № 3, 2003, С. 36–41.
4. Shumov I. V. Mesotherapy in cosmetology. Your cosmetologist. No. 3, 2003, pp. 36–41.
5. Deshmukh N. S., Belgaumkar V. A., Mhaske C. B., Doshi B. R. Intraleisional drug therapy in dermatology. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2017; 83: 1, p. 127–132. Doi: 10.4103/0378-6323.190870.
6. Duncan D., Rotunda A. M. Injectable therapies for localized fat loss: state of the art. Clin Plast Surg. 2011 Jul; 38 (3): 489–501. DOI: 10.1016/j.cps.2011.02.005.
7. Pacifico L., Petrucci D. Pulmonary and systemic fat embolism. Therapeutic possibilities with polyunsaturated phosphatidyl choline. Minerva Chir. 1973, Jan 15; 28 (1): 153–63. PMID: 4690671.
8. Rotunda A. M. Injectable treatments for adipose tissue: terminology, mechanism, and tissue interaction. Lasers Surg Med. 2009 Dec; 41 (10): 714–20. DOI: 10.1002/lsm.20807.
9. Rotunda A. M., Weiss S. R., Rivkin L. S. Randomized double-blind clinical trial of subcutaneously injected deoxycholate versus a phosphatidylcholine-deoxycholate combination for the reduction of submental fat. Randomized Controlled Trial. Dermatol. Surg. 2009 May; 35 (5): 792–803. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01130.x.
10. Talathi A., Talathi P. Fat Busters: Lipolysis for Face and Neck. J Cutan Aesthet Surg. 2018 Apr-Jun; 11 (2): 67–72. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_59_18.
11. Klein S. M., Schreml S., Nerlich M., Prantl L. In vitro studies investigating the effect of subcutaneous phosphatidylcholine injections in the 3T3-L1 adipocyte model: lipolysis or lipid dissolution? – Plast Reconstr. Surg., 2009 Aug; 124 (2): 419–427. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181adce61.
12. Kim Ji-Young, Kwon Min-Seo, Son Junghyun, Kang Sang-Wook, Song Youngsup. Selective effect of phosphatidylcholine on the lysis of adipocytes. 2017, May 2; 12 (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0176722.
13. Rose P. T., Morgan M. Histological changes associated with mesotherapy for fat dissolution. Case Reports. J Cosmet Laser Ther. 2005 Mar; 7 (1): 17–9. DOI: 10.1080/147641705100037743.
14. Rotunda A. M., Kolodney M. S. Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: historical clarification and review. Dermatol Surg. 2006 Apr; 32 (4): 465–80. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32100.x.
15. Jung Tae Woo, Kim Sung Tae, Lee Jun Ho et al. Phosphatidylcholine Causes Lipolysis and Apoptosis in Adipocytes through the Tumor Necrosis Factor Alpha-Dependent Pathway Pharmacology 2018; 101 (3–4): 111–119. DOI: 10.1159/000481571.
16. Krahmer N., Guo Yi, Wilfling F., Hilger M. et al. Phosphatidylcholine synthesis for lipid droplet expansion is mediated by localized activation of CTP: phosphocholine cytidylyltransferase. Cell Metab 2011 Oct 5; 14 (4): 504–15. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.07.013.
17. Prantl L., Gehmert S., Brébant V. et al. Lipolytic effects of nano particle sized polyenylphosphatidylcholine on adipose tissue: First promising in vitro and in vivo results. Hoesl. Lin. Hemorheol. Microcirc. 2020; 75 (2): 189–199. DOI: 10.3233/CH-190715.
18. Sung C. T., Lee A., Choi F., Juhasz M., Mesinkovska N. A. Non-Submental Applications of Injectable Deoxycholic Acid: A Systematic Review. Drugs Dermatol. 2019 Jul 1; 18 (7): 675–680. PMID: 31334926.
19. Schuller-Petrovic S., Wölkart G., Höfler G., Neuhold N., Freisinger F., Brunner F. Tissue-toxic effects of phosphatidylcholine/deoxycholate after subcutaneous injection for fat dissolution in rats and a human volunteer. Clinical Trial Dermatol Surg. 2008 Apr; 34 (4): 529–42. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34128.x.
20. Jayasinghe S., Guillot T., Bissoon L., Greenway F. Mesotherapy for local fat reduction. Obes Rev. 2013 Oct; 14 (10): 780–91. DOI: 10.1111/obr.12049.
21. Córdoba S., Rojas E., Garrido-Ríos A., Borbujo J. Intense Local Reaction at the Sites of Injection of Lipolytic Mesotherapy. Case Reports Actas Dermosifilogr. 2017, Dec; 108 (10): 958–959. DOI: 10.1016/j.ad.2017.02.027.
22. Mello R. B., Moreira D. N., Pereira A. C. G., Lustosa N. R. Cutaneous infection by Mycobacterium lentiflavum after subcutaneous injection of lipolytic formula. An Bras Dermatol. 2020, Jul-Aug; 95 (4): 511–513. DOI: 10.1016/j.abd.2019.11.013.
23. Souyoul S., Gioe O., Emerson A., Hoopes D. Alopecia after injection of ATX-101 for reduction of submental fat. Case Reports JAAD Case Rep., 2017, May 23; 3 (3): 250–252. DOI: 10.1016/j.jdc.2017.02.021.
24. Metzger K. C., Crowley E. L., Kadlubowska D. et al. Uncommon Adverse Effects of Deoxycholic Acid Injection for Submental Fullness: Beyond the Clinical Trials. J. Cutan Med. Surg., 2020; 24 (6): 619–624. DOI: 10.1177/1203475420943270.

Статья поступила / Received 22.09.21

Получена после рецензирования / Revised 29.09.21

Принята в печать / Accepted 05.10.21

Сведения об авторах

Романова Надежда Витальевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой кожных и венерических болезней. E-mail: n.v.romanova@mail.ru. eLibrary SPIN: 4781–2770. ORCID: 0000–0003–3831–0912

Соловьева Елена Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней. E-mail: trufalena@mail.ru. ORCID: 0000–0002–5138–648X

Троицкий Филипп Эдуардович, врач патологоанатомического отделения. E-mail: philiptrinity.pao@gmail.com ORCID: 0000–0001–9020–9286

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль

Автор для переписки: Романова Надежда Витальевна. E-mail: n.v.romanova@mail.ru

About the authors

Romanova Nadezhda V., DM Sci (habil.), assistant professor, head of Dept of Skin and Venereal Diseases. E-mail: n.v.romanova@mail.ru. eLibrary SPIN: 4781–2770. ORCID: 0000–0003–3831–0912

Solovyova Elena Yu., PhD Med, assistant at Dept of Skin and Venereal Diseases. E-mail: trufalena@mail.ru. ORCID: 0000–0002–5138–648X

Troitsky Philip E., physician of Pathological Dept. E-mail: philiptrinity.pao@gmail.com ORCID: 0000–0001–9020–9286

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Corresponding author: Romanova Nadezhda V. E-mail: n.v.romanova@mail.ru

Для цитирования: Романова Н. В., Соловьева Е. Ю., Троицкий Ф. Э. Клинический случай панникулита с летальным исходом, возникший в результате введения липолитика. Медицинский алфавит. 2021; (27): 64–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-64-69>

For citation: Romanova N. V., Solovyova E. Yu., Troitsky F. E. Clinical case of fatal panniculitis resulting from administration of a lipolytic. Medical alphabet. 2021; (27): 64–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-64-69>

Артифициальный дерматит и его осложнения: особенности диагностики и терапии

А. Б. Яковлев

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье освещена проблема артифициального дерматита (патомимии) как проявления психического расстройства. Показана прямая корреляция между тяжестью психического заболевания и тяжестью наносимых на кожу повреждений. Показана необходимость ведения таких пациентов с участием психиатра и дерматолога. Представлены положительные результаты лечения инфицированных повреждений кожи с применением мази Левомеколь®.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 19 пациентов, 7 женщин и 12 мужчин. Всем пациентам, даже с неглубокими, но обширными экскорациями, мазь Левомеколь® назначалась под повязку с поверхностной дополнительной фиксацией лейкопластырем бинта с целью недопущения самостоятельного снятия повязки.

Результаты. У всех 19 пациентов имели место эпителизация имевшихся эрозий и заживление (начало рубцевания) язв. Сроки заживления самоповреждений были следующими, в зависимости от глубины поражения: поверхностные эрозии и экскорации – 2 суток, глубокие экскорации – 5 суток, поверхностные язвы: на верхних конечностях и шее – 9 суток, на нижних конечностях – 11 суток.

Выводы. 1) Психосоматические расстройства, наиболее часто кодируемые дерматологами под рубрикой «артифициальный дерматит (АрД)», составляют одну из насущных проблем современной медицины на стыке психиатрии и дерматологии. 2) Тяжесть и глубина деструктивных проявлений АрД на коже прямо коррелирует с тяжестью психических расстройств. 3) При глубоких и множественных повреждениях кожи, уже на уровне импульсивных расстройств, имеется высокая вероятность вторичного инфицирования. При язвенных дефектах такое инфицирование происходит неизбежно. 4) Мазь Левомеколь® – препарат не только с доказанным антимикробным и регенерирующим действием, но также с доказанной возможностью применения в ранах с выраженным экссудативным компонентом, при экскорациях любой глубины. 5) При применении мази Левомеколь® на большую поверхность или на глубокие язвы следует учитывать возможность системных эффектов согласно инструкции (в представленном исследовании такие эффекты не зафиксированы).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артифициальный дерматит, импульсивное расстройство, хлорамфеникол, метилурацил.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA).

Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Artificial dermatitis and its complications: features of diagnosis and therapy

A. B. Yakovlev

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The article highlights the problem of artificial dermatitis (pathomimia) as a manifestation of a mental disorder. A direct correlation is shown between the severity of mental illness and the severity of injuries inflicted on the skin. It is shown that it is necessary to manage such patients with the participation of a psychiatrist and a dermatologist. Positive results of treatment of infected skin lesions using Levomekol® ointment are presented.

Materials and methods. We observed 19 patients, 7 women and 12 men. All patients, even with shallow, but extensive excoriations, Levomekol® ointment was prescribed under a bandage with a superficial additional fixation with a Band-Aid bandage in order to prevent self-removal of the bandage.

Results. All 19 patients had epithelialization of existing erosions and healing (the beginning of scarring) of ulcers. The healing time of self-injuries was as follows, depending on the depth of the lesion: surface erosion and excoriation – 2 days, deep excoriation – 5 days, surface ulcers: on the upper extremities and neck – 9 days, on the lower extremities – 11 days.

Conclusions. 1) Psychosomatic disorders, most often encoded by dermatologists under the heading 'artificial dermatitis (ArD)', are one of the pressing problems of modern medicine at the intersection of psychiatry and dermatology. 2) The severity and depth of destructive manifestations of ArD on the skin directly correlates with the severity of mental disorders. 3) With deep and multiple skin injuries, already at the level of impulsive disorders, there is a high probability of secondary infection. With ulcerative defects, such infection occurs inevitably. 4) Levomekol® ointment is a drug not only with a proven antimicrobial and regenerating effect, but also with a proven possibility of use in wounds with a pronounced exudative component, with excoriations of any depth. 5) When applying Levomekol® ointment on a large surface or on deep ulcers, the possibility of systemic effects should be taken into account, according to the instructions (such effects were not recorded in the presented study).

KEY WORDS: artificial dermatitis, impulsive disorder, chloramphenicol, methyluracil.

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

The article was prepared with the support of Nizhpharm JSC (STADA group of companies).

The opinion of the author may not be the same as the opinion of the company.

Введение

Артифициальные дерматозы (АрД) – дерматозы, возникающие в результате несудимой аутоагрессии. Другие термины, используемые для обозначения таких состояний: factitious disorder, «поддельное расстройство», артифициальное расстройство, патомимия, синдром Мюнхгаузена

(K.F.H.F. von Münchhausen [1720–1797] – немецкий барон, сочинитель невероятных историй) [1]. Все эти термины обозначают некие состояния, возникающие, как правило, на поверхности кожи в результате умышленного воспроизведения или симуляции соматических и (или) психических

симптомов без непосредственного намерения совершить суицид. Психопатологическая составляющая данного синдрома кодируется в МКБ-10 в рубрике F 68.1; дерматологическая – в рубрике «Артифициальный дерматит», L 98.1.

Патомимии – это группа искусственных повреждений кожи и ее придатков, вызываемых самим больным из различных побуждений. Психогенные самодеструктивные дерматозы составляют до 2% всей кожной патологии [2, 3, 4].

Цели, которые ставит перед собой пациент, могут быть довольно разнообразными. Наиболее часто мы имеем дело либо с патомимией, направленной на получение пациентом эмоциональной разрядки и ослабление неких тягостных для пациента ощущений, и тогда аутодеструктивный синдром становится частью психопатологического синдрома, например, дерматозный бред при шизофрении, сопровождающийся тактильными галлюцинациями [4, 5].

Для психиатра особенно важным является разграничение суицидального и несуицидального расстройства [2].

Совсем другую направленность имеет патомимия, возникающая у психически абсолютно здорового человека, который наносит себе некие повреждения с целью симуляции (или аггравации) заболевания, что в дальнейшем, по расчетам этого субъекта, должно повлечь за собой, например, отсрочку от призыва в армию, смягчение уголовного наказания и т. п. История знает периоды, когда частота искусственно вызванных заболеваний (ИЗ) резко возрастала в связи с войнами, экономическими ситуациями и т. п. В 1861 году С. Д. Гросс одну из глав руководства по военно-полевой хирургии посвятил диагностике ИЗ. В конце XIX и начале XX века наблюдался неуклонный рост числа публикаций, посвященных проблеме ИЗ, что было связано с появлением страхового мошенничества. Немецкий исследователь Л. Беккер в 1910 году издал руководство, посвященное диагностике ИЗ, многие положения которого не потеряли актуальности и в настоящее время. М. И. Авдеевым в 1943 году было опубликовано руководство по судебной медицине для военных юристов и врачей, где приведена подробная классификация ИЗ. В 1951 году британский клиницист Р. Ашер (R. Asher) классифицировал имитируемые расстройства и дал им название «синдром Мюнхгаузена» [6].

Введение в понятие патомимии этой второй направленности является трактовкой понятия аутоагрессии в более широком смысле, чем психопатология. В современной психиатрической литературе рассматривается только *патомимия в узком смысле*, это понятие отделено от симуляции [2]. Последняя является скорее нравственной или правовой проблемой!

Dermatitis artefacta (factitious dermatitis) представляет собой наиболее частую форму патомимии или синдрома «поддельного» расстройства – кожную, кодируемую по МКБ-10 в рубрике L 98.1. При этом дерматологи также зачастую на практике склонны расширять при кодировке это понятие и вкладывают в него не только некое патологическое искусственно вызванное состояние кожи, проявляющееся воспалительной эритемой, но и повреждения, проявляющиеся потерей волос (трихотилломания), изменениями ногтей (онихофагия), подкожными гранулемами и т. п.

Воспалительная реакция, возникающая в месте применения пациентом какого-либо раздражающего кожу вещества, всегда вторична. При этом для самоповреждения используется, как правило, облигатный раздражитель.

Соответственно любой артифициальный дерматит в большинстве случаев – контактный.

Психиатры рассматривают патомимию не как адаптивную поведенческую реакцию, а как психопатологический синдром, и патологические симптомы, в данном случае на коже, воспроизводятся осознанно, но не умышленно (ибо умысел – это и есть симуляция!). Пациент просто стремится принять на себя роль дерматологического больного. Его целью является не исцеление или постановка правильного диагноза, а лишь поиск (и получение!) медицинской помощи. Это позволит пациенту с неустойчивой психикой пребывать в роли соматического больного (в данном случае кожной клиники) и пользоваться соответствующими льготами или сочувствием окружающих [2, 3].

При этом в целом психодерматологи выделяют две большие группы заболеваний, сопровождающихся самодеструкцией: 1) собственно первичные психические расстройства с артифициальными проявлениями на коже; 2) нозогенные психические расстройства (чаще невротического плана), возникающие при наличии кожного заболевания.

В обоих случаях ситуация постепенно развивается в сторону формирования у пациента синдрома Мюнхгаузена, что и было описано в середине XX века английским хирургом Р. Ашером в виде четырех основных постулатов [2]:

1. наличие фиктивных патологических состояний, коморбидных конкретным психопатологическим нозологиям или синдромам (диссоциативное расстройство, нарциссизм, истерия и т. д.);
2. патологическая лживость с фальсификацией анамнеза (иногда пациент даже заявляет, что «если наложить на язву лечебную мазь, то будет хуже; надо оставить язву без вмешательства, и тогда она хорошо заживет»);
3. основной смысл жизни – принятие мученического венца больного;
4. этот пункт вытекает из предыдущего: патологическое влечение к обследованиям, госпитализациям, различным вмешательствам (не обязательно хирургическим!)

Кожа очень тесно связана с нервной системой. Известно, что в коже имеется не только масса рецепторов – тактильных, холодовых, тепловых, болевых и др., составляющих единую интегративную систему [7]. Определенные зоны и дерматомы тела обязательно имеют свое представительство в центральной нервной системе и конкретно в коре головного мозга вследствие общей онтогенетической детерминированности (ЦНС и кожа развиваются из эктодермы), причем не только самой кожи, но и ее придатков – волос и ногтей.

Именно кожа и ее придатки становятся легко доступными для различных манипуляций и являются наиболее яркими элементами уникального образа человека [7].

В отдельных случаях аутодеструктивное поведение имеет нозогенную детерминированность, когда имеются



Рисунок 1. Комппульсивное расстройство у пациентки Р., 70 лет: расчесы на голенях (А) и верхних конечностях (Б) при отсутствии первичных элементов сыпи. Собственное наблюдение.

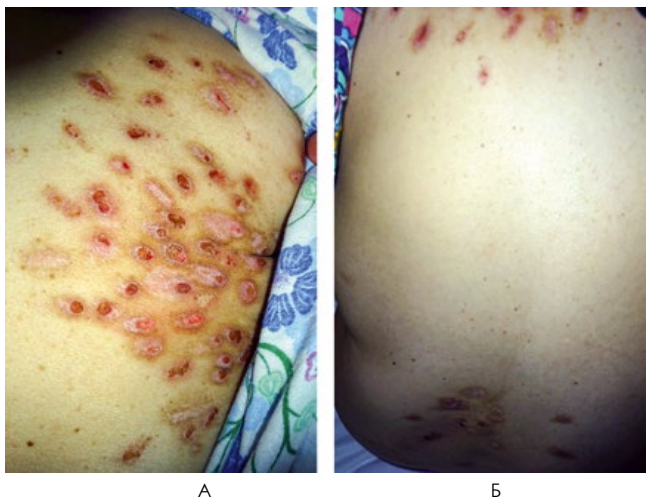


Рисунок 2. Пациентка С., 60 лет, с импульсивным расстройством: обильные высыпания в доступном месте – на предплечье (А) и отсутствие высыпаний на спине (Б). Собственное наблюдение.

минимальные проявления какого-либо хронического заболевания, например атопического дерматита; но эти проявления у конкретного пациента могут быть несоизмеримы с размерами аутодеструкции, когда целая область, например волосистая часть головы, подвергается аутодеструкции (трихотилломания) вследствие психопатологически амплифицированного зуда.

В этом аспекте особенно показательны патомимии, возникающие у детей. Именно они часто имеют нозогенную детерминированность, направлены преимущественно против придатков кожи (волосы, ногти), носят компульсивный, навязчивый, характер; повреждения кожи редко бывают глубокими [8].

Пациенты жалуются на мучительный зуд, жжение, боль, перемещение паразитов. Анамнез такие больные рассказывают как-то нечетко, путаются в хронологии, но вместе с тем представляют большое количество различных исследований. Больные применяют необычные «методы» лечения.

Внешние воздействия и самоповреждения такие пациенты, как правило, отрицают. Иногда они могут сказать, что внутри организма живет «чужой»!

Дерматологические феномены, возникающие вследствие аутодеструкции, следует классифицировать от наименее тяжелых (в соматическом аспекте) к наиболее тяжелым, уродующим. Первичные элементы либо будут отсутствовать, либо соответствовать диагнозу контактного дерматита. Характерна правильная либо причудливая форма очагов поражения (а в дальнейшем и рубцов). Локализуются эти поражения, как правило, в доступных местах тела [9].

Повреждения отсутствуют или их мало в относительно труднодоступных регионах тела – межлопаточной области, грудном отделе позвоночника (рис. 2).

Компульсивное расстройство

К наиболее легким аутодеструктивным повреждениям кожи относятся поверхностные эксориации, ранее называвшиеся невротическими (рис. 1). Эксориации представляют собой геморрагические корочки, чаще размером 1–2 мм, располагающиеся на невоспалительном фоне [10].

Кардинальным дерматологическим симптомом в таких случаях является *отсутствие первичных элементов сыпи* (эритема, папулы, пустулы и др.). Когда мы осматриваем такого пациента и не обнаруживаем первичных воспалительных элементов, это следует отмечать в описании локального статуса. Отсутствие первичных высыпаний является дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим дифференцировать такого рода патомимию от чесотки [11].

Психопатологический механизм возникновения таких эксориаций может быть двояким: с одной стороны, это могут быть импульсивные реакции, возникающие непосредственно вслед за какой-либо стрессовой ситуацией, с другой стороны, это может быть компульсивная попытка противостоять нарастающим явлениям тревоги – вслед за аутодеструкцией резко редуцируется психогенный зуд и уменьшается тревога [11].

Иногда расчесам подвергаются внешне совершенно интактные области тела, в которых пациент находит какие-либо невидимые глазу изъяны, неровности (эпидермальная дизестезия), высыпания (тактильная иллюзия).

Отличительной особенностью компульсивных расчесов является их поверхностный характер: они заживают без образования рубца либо с явлениями поверхностной атрофии.

Другая особенность этих эксориаций – их расположение почти исключительно на легко доступных участках тела (предплечья, бедра, грудь), и их количество существенно меньше уже даже на боковых поверхностях туловища (рис. 2).

Импульсивное расстройство

Импульсивные эксориации чаще выглядят *более тяжелыми с дерматологической точки зрения*. В психопатологической картине у таких пациентов присутствует резкая раздражительность, доходящая до степени дис-

фории (тоскливо-злое настроение у больных эпилепсией). В дерматологическом статусе у таких пациентов наблюдаются глубокие экскориации размером до 1–2 см; после их заживления остаются атрофические белесоватые (депигментированные) рубчики, часто сливные, иногда выступающие наподобие вторичной анетодермии, и гиперпигментированные пятна (рис. 3). И снова мы не видим первичных элементов сыпи [10].

Интересно, что в обоих случаях экскориаций, и компульсивных, и импульсивных, облегчение субъективных страданий и даже возникновение ощущения удовольствия и наслаждения от расчесывания связано с появлением геморрагий: все тягостные ощущения моментально редуцируются, как только на месте расчеса возникло кровотечение!

Иногда оба психопатологических механизма возникновения экскориаций сочетаются [5].

Похожим образом развиваются события и в отношении придатков кожи. В отношении волос чаще всего наблюдается трихотилломания – навязчивое выдергивание волос. При этом в легких случаях пациент приходит к выдергиванию волос не сразу, а через навязчивые, почти гиперкинетические попытки крутить волосы, щипать и, наконец, дергать, что и приводит к алопеции. Часто эти навязчивости локализуются в определенных излюбленных местах, которые пациент периодически проверяет и перепроверяет, пока навязчивость не достигнет степени ритуала. Пациент может и обосновывать свое отношение к этим областям: мол, здесь волосы – «неправильные», «неровные», «ослабленные» и т.п. [7].

Импульсивная трихотилломания, по аналогии с экскориациями, явление более тяжелое: волосы выдергиваются клоками неизбирательно, по всему выбранному пациентом региону (у мужчин это часто борода). Кроме удовольствия от выдергивания волос, для таких пациентов бывают характерны манипулирование выдернутыми волосами, проверка на разрыв и т.п. Пациенты описывают, что у них есть чувство зуда в основании каждого волоса, которое можно заглушить болью, возникающей при выдергивании этого волоса (интрадермальная дизестезия) [7].

По аналогии с волосами деструктивный процесс может касаться и ногтей – онихотилломания.

Сверхценная ипохондрия является более тяжелым синдромом в сравнении с предыдущим синдромом сверхценного уровня. В этих случаях мы, дерматологи, регистрируем возникновение, собственно, искусственного дерматита в узком смысле (рис. 4). Пациенты утверждают, что отдельные участки кожи, чаще ограниченные небольшим участком, «стали отчужденными», ведут себя не как единое целое с остальным организмом, что в этих участках кто-то живет или появилось патологическое новообразование, что этот кто-то или что-то подлежит непременно удалению (телесные фантазии). Пациенты утверждают, что их болезнь новая, неизученная! Их идеи почти приближаются к регистру бредовых, с той лишь разницей, что эти идеи пока еще поддаются коррекции [2, 12].



Рисунок 3. Импульсивное расстройство у пациентки В. 58 лет: крупные глубокие экскориации на коже нижних конечностей (А); на коже груди (Б) большинство расчесов в стадии рубцевания (результат своевременно начатого лечения). Собственное наблюдение.



Рисунок 4. Сверхценная ипохондрия у пациента Д. 33 лет: язвенные последствия «особых» экскориаций с применением режущих инструментов с целью «излечения». На голени (А) часть язв в стадии рубцевания, но имеется вторичное инфицирование; на верхней конечности (Б) язвочки покрыты серозно-гнойными корками. Собственное наблюдение.

На отдельных небольших участках может возникать довольно интенсивная боль (идиопатическая алгия). И уже при этой форме ипохондрии пациенты могут демонстрировать феномен «спичечного коробка», принося доктору «доказательства» своей болезни. Отличительной психопатологической особенностью этих больных является отсутствие концепции заболевания, ее теоретического обоснования, что выгодно отличает данный синдром от дерматозойного бреда [2, 10].

Язвенные дефекты, возникающие на фоне сверхценной ипохондрии, хоть и ограниченные, но всегда довольно глубокие, часто возникающие повторно на одном и том же месте, монофокальные или полифокальные (рис. 4), четко ограниченные, часто правильной округлой или овальной формы [4]. При отсутствии психиатрического лечения язвы непременно будут распространяться дальше, формируя постепенно полифокальность, если таковой не было в начале болезни [5].



Рисунок 5. Дерматозойный бред у пациента Ж. 49 лет: глубокие язвы, вероятно, вызванные применением щелочи на коже правой стопы (А); на коже шеи справа (Б) имеется очень глубокий язвенный дефект размером до 8 см, по факту несущий опасность. Пациент говорит, что «на язвы нельзя накладывать никакие повязки, будет только хуже; нужно все оставить, как есть, и они сами заживут». Но идея одержимости паразитами отсутствует. Наблюдение совместно с хирургом гнойного отделения М. К. Муса.

Дерматозойный бред. Весьма тяжелый аутодеструктивный синдром, наблюдается при дерматозойном бреде (рис. 5). Психопатологической особенностью данного синдрома является наличие концепции заболевания, его «теоретическое» обоснование. Подтверждением наличия паразитов для больного служат тактильные галлюцинации – ощущение жизнедеятельности паразитов в коже [5, 12].

Дерматозойный бред – монотематический паранойяльный бред одержимости кожными паразитами. Пациенты наносят себе травмы с целью уничтожения паразитов (рис. 5). У таких пациентов обнаруживаются следы прижигания, воздействия кислотами (а иногда и щелочами), дезинфицирующими растворами, следы расковыривания с целью уничтожения «ходов» [10].

Парафрения. Следующий, наиболее тяжелый как в психиатрическом, так и в дерматологическом аспекте, синдром – парафренный, проявляющийся систематизированным фантастическим бредом громадности (бред Котара) с тотальной одержимостью паразитами. Пациенты изобретают собственные методы вытравливания паразитов, часто носящие вычурный характер, с применением технических жидкостей, термического и механического воздействия. Острая фаза психоза сопровождается тактильными, зрительными, слуховыми, обонятельными и висцеральными галлюцинациями, сенестопатиями, вегетативными дисфункциями [2, 4].

Массивные эскориации на коже могут возникать при наличии у пациента (чаще пациентки) сверхценной ипохондрии красоты: наличие даже минимальных проявлений акне, себорейного дерматита, розацеа воспринимается пациентом как личная трагедия потери кожей совершенства. Пациентка настойчиво обращается к врачам с требованием проведения инвазивных процедур и даже хирургической коррекции (повторные пластические операции, аутоэкс-тракция акне). Коморбидностью этой ипохондрии является тяжелая депрессия.

Вопросы терапии психодерматологических синдромов и, в частности, искусственного дерматита являются на сегодняшний день весьма животрепещущими ввиду

сложности организации терапии первичного расстройства. Здесь необходимо взаимодействие дерматолога и психиатра с целью налаживания длительной психофармакотерапии, суггестивной терапии и дерматотропной терапии [5]. Первичная роль здесь отводится психиатру, который назначит нейролептики и антипсихотики с целью купирования психического расстройства. Важно подчеркнуть, что такая терапия обычно бывает длительной, многолетней, и это следует донести до сведения пациента и его родственников.

При невротическом происхождении патомимии могут быть эффективными психотерапевтические методики: выявление триггеров, запускающих акт самоповреждения, тренировка стоп-сигналов по отношению к триггерам, изобретение альтернативных моторных актов и т.п.

В арсенале психиатра в настоящее время имеется обширный набор психоактивных молекул, эффективных при различных нозологиях, сопровождающихся актами патомимии.

При неврозах и компульсивных расстройствах применяются анксиолитики (диазепам, феназепам, гидроксизин), антидепрессанты (пароксетин, серталин), антипсихотики (алимемазин, сульпирид).

При импульсивных аутоэскариациях применяют рисперидон, оланзапин, кветиапин; при ограниченной ипохондрии – хлорпромазин, рисперидон, галоперидол, иногда в комбинации с амитриптилином [3, 10, 12].

Коэнестезиопатическая паранойя требует назначения атипичных антипсихотиков в небольших дозах, при парафренческом синдроме атипичные антипсихотики применяются в больших дозах и в виде комбинаций.

Простым методом, позволяющим не только лечить, но и дифференцировать патомимию, является окклюзионная повязка, как правило, применяемая в стационарах.

Надо понимать, что любой искусственный дерматит рано или поздно может осложниться вторичной инфекцией, так как в большинстве случаев имеет место нарушение целостности кожного покрова. Вместе с тем следует учитывать тот факт, что при АрД в 70 % случаев мы имеем дело с повреждением предварительно неизменной, здоровой кожи, кроме случаев нозогенных реакций.

Одной из составных частей патогенетической терапии искусственных дерматозов являются комбинированные топические глюкокортикостероиды (тГКС) вида «азол + гентамицин + ГКС», «натамицин + неомицин + ГКС» и в особенности «мометазон + гентамицин + эконазол + декспантенол».

При поверхностном эритематозном АрД (чаще это соответствует ожогу I степени) мы рекомендуем применять тГКС вида «сильный кортикостероид + сильный антибиотик».

При поверхностном эрозивно-язвенном АрД, по нашему мнению, необходимо отдавать предпочтение комбинированным тГКС вида «слабый кортикостероид + сильный антибиотик».

При искусственном поражении с глубоким язвенным поражением отпадает (на время!) необходимость применения тГКС, предпочтение отдается мощным антибактериальным агентам, желательно с широким спектром антимикробного действия, например «хлорамфеникол + метилурацил».

При повреждении кислотами с язвами, сецернирующими относительно небольшое количество серозного отделяемого, мы применяем кремы и порошки, хорошо впитывающие влагу, с последующим наложением повязки по типу ожоговой. При глубоких язвенных дефектах с большим количеством серозно-гнойного отделяемого необходимо применять средства с гигроскопичной фармацевтической основой, хорошо подходящие для влажной среды: сульфадiazин или сульфатиазол серебра, мазь состава «хлорамфеникол + метилурацил».

Мазь Левомеколь® содержит антибиотик хлорамфеникол 0,75 % и диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил) 4 %. Для равномерного распределения действующих веществ по объему мази, а также облегчения нанесения и проникновения состава в ткани организма человека в состав введены вспомогательные компоненты – полиэтиленоксид-400 (макрогол-400) и полиэтиленоксид-1500 (макрогол-1500). Именно компоненты макрогола оказывают дегидратирующее действие в ране.

Это комбинированное лекарственное средство для местного применения оказывает противовоспалительное (дегидратирующее) и противомикробное действие, активно в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (стафилококков, синегнойных и кишечных палочек). Имеются сообщения об эффективности мази Левомеколь также в клинической и экспериментальной ветеринарии, причем не только в условиях обычного содержания плотоядных животных [13], но и при воздействии дополнительных стрессовых факторов, таких как высокогорье [14]. Это позволяет применять мазь Левомеколь® в хирургии, комбустиологии, дерматологии, косметологии, проктологии и других областях медицины.

Компоненты мази легко проникают вглубь тканей без повреждения биологических мембран [15]. В присутствии гноя и некротических масс антибактериальное действие сохраняется. Диоксометилтетрагидропиримидин (ДОМТПП), нормализуя нуклеиновый обмен, стимулирует процессы регенерации в ранах, рост и грануляционное созревание ткани, эпителизацию, оказывает противовоспалительное (дегидратирующее) действие. Лекарственным средством пропитывают стерильные марлевые салфетки, которыми рыхло заполняют рану.

При длительном применении на глубокие и обширные язвенные поверхности пациенту следует выполнять клинический анализ крови раз в 10 дней, обращая внимание на количество лейкоцитов, процент эозинофилов и СОЭ [16].



Рисунок 6. Состояние кожи после лечения компульсивных (пациентка Р., рис. 6А) и импульсивных (пациентка С., рис. 6Б) эксфолиаций. Собственное наблюдение.

Целью настоящего наблюдательного исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности лечения искусственных язвенных поражений у больных с применением повязок с мазью Левомеколь®.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 19 пациентов: 7 женщин и 12 мужчин.

Пациенты распределились по нозологическим формам психического расстройства (см. табл.).

Критерии исключения: наличие хронического кожного заболевания, непереносимость антибиотиков.

Всем пациентам, даже с неглубокими, но обширными эксфолиациями, мазь Левомеколь® назначалась под повязку с поверхностной дополнительной фиксацией лейкопластырем бинта с целью недопущения самостоятельного снятия повязки. Смена повязок проводилась ежедневно.

Результаты наблюдения

У всех 19 пациентов имели место эпителизация имевшихся эрозий и заживление (начало рубцевания) язв. Сроки заживления самоповреждений были следующими, в зависимости от глубины поражения: поверхностные эрозии и эксфолиации – 2 суток; глубокие эксфолиации – 5 суток; поверхностные язвы на верхних конечностях и шее – 9 суток, на нижних конечностях – 11 суток.

В исходе при поверхностных компульсивных повреждениях вторичные элементы (рубцовая атрофия) могут отсутствовать либо, при повторных эксфолиациях, быть

Таблица
Распределение пациентов по нозологическим формам психического расстройства

	Неглубокие эксфолиации	Глубокие эксфолиации	Поверхностные язвы	Глубокие язвы	Итого
Компульсивные расстройства	2	–	–	–	2
Импульсивные расстройства	–	5	–	–	5
Сверхценная ипохондрия	–	3	4	–	7
Дерматозойный бред	–	–	2	3	5
Всего	2	8	6	3	19

слабо выраженными (рис. 6А). При глубоких импульсивных эксориациях неизбежно остается рубцовая атрофия с западением — «минус-ткань» (рис. 6Б).

Препарат Левомеколь® переносился хорошо в 18 случаях, в одном случае импульсивных повреждений имел место контактный аллергический дерматит, вследствие чего Левомеколь® был заменен на комбинированный ТГКС вида «мометазон + гентамицин + экконазол + декспантенол».

Выводы

1. Психосоматические расстройства, наиболее часто кодируемые дерматологами под рубрикой «артифициальный дерматит», составляют одну из насущных проблем современной медицины на стыке психиатрии и дерматологии.
2. Тяжесть и глубина деструктивных проявлений АрД на коже прямо коррелируют с тяжестью психических расстройств.
3. При глубоких и множественных повреждениях кожи уже на уровне импульсивных расстройств имеется высокая вероятность вторичного инфицирования. При язвенных дефектах такое инфицирование происходит неминуемо.
4. Мазь Левомеколь® — препарат не только с доказанным антимикробным и регенерирующим действием, но также с доказанной возможностью применения в ранах с выраженным экссудативным компонентом, при эксориациях любой глубины.
5. При применении мази Левомеколь® на большую поверхность или на глубокие язвы следует учитывать возможность системных эффектов согласно инструкции (в представленном исследовании такие эффекты не зафиксированы).

Список литературы / References

1. Лазовскис И.Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1981. 512 с.
Lazovskis I.R. Handbook of clinical symptoms and syndromes. 2nd ed., reprint and additional M.: Medicine, 1981. 512 p.
2. Романов Д.В. Психические расстройства, реализующиеся в пространстве кожного покрова: обзор литературы (часть 1). Психические расстройства в общей медицине. 2014. № 1. С. 37–45.
Romanov D.V. Mental disorders that are realized in the space of the skin: a review of the literature (part 1). Mental disorders in general medicine. 2014. No. 1. P. 37–45.
3. Львов А.Н. Патомимия в дерматологической практике (часть 1). Современные проблемы дерматовенерологии и врачебной косметологии. 2010. № 5. С. 71–78.
Lvov A.N. Pathomimia in dermatological practice (part 1). Modern problems of dermatovenerology and medical cosmetology. 2010. No. 5. P. 71–78.

4. Olisova O. Yu., Snarskaya E. S., Smirnova L. M., Grabovskaya O. V., Anpilogova E. M. Dermatitis artefacta: self-inflicted genital injury. *International Medical Case Report Journal*. 2019. Vol. 18. No. 12. P. 71–73. DOI: 10.2147/IMCRJ.S192522.
5. Смулевич А.Б., Иванов О.А., Львов А.Н., Дороженко И.Ю. Современная психодерматология: анализ проблемы. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005. № 6. С. 33–40.
Smulevich A.B., Ivanov O.A., Lvov A.N., Dorozhenko I. Yu. Modern psychodermatology: an analysis of the problem. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2005. No. 6. P. 33–40.
6. Коваль А.Н., Мелконян Г.Г. Искусственные гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей: обзор литературы. Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 4. С. 100–103.
Koval A.N., Melkonyan G.G. Artificial purulent-inflammatory diseases of soft tissues: literature review. *Far Eastern Medical Journal*. 2013. No. 4. P. 100–103.
7. Gupta M. A., Gupta A. K. Sleep wake disorders and dermatology. *Clinical Dermatology*. 2013. Vol. 31. No. 1. P. 118–126.
8. Тамразова О.Б., Гуреева М.А. Патомимия у детей. Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 3. С. 76–84.
Tamrazova O.B., Gureeva M.A. Pathomimia in children. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2017. No. 3. P. 76–84.
9. Суколин Г.И., Морозов П.С., Яковлев А.Б., Милагин С.С. Дерматовенерология от А до Я. Иллюстрированное руководство для врачей. М.: издательство БИНОМ, 2021. 376 с.
Soukolin G.I., Morozov P.S., Yakovlev A.B., Milagin S.S. Dermato-venereology from A to Z. An illustrated guide for physicians. Moscow: publishing house BINOM, 2021. 376 p.
10. Львов А.Н. Патомимия в дерматологической практике (часть 2). Современные проблемы дерматовенерологии и врачебной косметологии. 2010. № 6. С. 70–77.
Lvov A.N. Pathomimia in dermatological practice (part 2). Modern problems of dermatovenerology and medical cosmetology. 2010. No. 6. P. 70–77.
11. Прутян Г.Н., Жуков А.С., Жарун Е.Р., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Современные аспекты психодерматологии. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 39. № 3–4. С. 218–225.
Prutyay G.N., Zhukov A.S., Zharun E.R., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V. Modern aspects of psychodermatology. *News of the Russian Military Medical Academy*. 2020. Vol. 39. No. 3–4. P. 218–225.
12. Кривошеев Б.Н. Патомимия. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 3. С. 54–56.
Krivosheev B.N. Pathomimia. *Russian Journal of Skin and Surgical Diseases*. 2007. No. 3. P. 54–56.
13. Петров И.М., Бурцева Т.В. Применение мази нового состава на основе Левомеколя для лечения гнойно-некротических ран у плотоядных животных. Молодежь и наука. 2017. № 1. С. 36.
Petrov I.M., Burtseva T.V. Application of a new composition of ointment based on Levomekol for the treatment of purulent-necrotic wounds in carnivorous animals. *Youth and science*. 2017. No. 1. p. 36.
14. Ниязов Б.С., Абдылдаев Н.К. Сравнительная оценка применения мази «Левомеколь» при лечении гнойных ран в период адаптации к высокогорью. Научная дискуссия: вопросы медицины. 2017. № 3 (45). С. 37–45.
Niyazov B.S., Abdyladaev N.K. Comparative assessment of the use of Levomekol ointment in the treatment of purulent wounds during the period of adaptation to the highlands. *Scientific discussion: questions of medicine*. 2017. No. 3 (45). P. 37–45.
15. Циколия Э.М., Ивашев М.Н. Фармакодинамика Левомеколя. Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 8. С. 87–88.
Tsikoliya E.M., Ivashev M.N. Pharmacodynamics of Levomekol. *International Journal of Experimental Education*. 2016. No. 8. P. 87–88.
16. Сопуев А.А., Маматов Н.Н., Мамакеев Ж.Б., Ибрагимов У.К. Теоретическое обоснование применения многокомпонентной мази Левомеколь в профилактике спаечной болезни брюшной полости. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2011. № 11. С. 254–257.
Sopuev A.A., Mamatov N.N., Mamakeev Zh.B., Ibragimov U.K. Theoretical justification of the use of multicomponent ointment Levomekol in the prevention of abdominal adhesive disease. *Actual problems of the humanities and natural sciences*. 2011. No. 11. P. 254–257.

Статья поступила / Received 24.08.21
Получена после рецензирования / Revised 06.09.21
Принята в печать / Accepted 20.09.21

Сведения об авторе

Яковлев Алексей Борисович, к.м.н., доцент, доцент кафедры.
ORCID: 0000-0001-7073-9511

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Для переписки: Яковлев Алексей Борисович. E-mail: aby@rinet.ru

Для цитирования: Яковлев А.Б. Артифициальный дерматит и его осложнения: особенности диагностики и терапии. Медицинский алфавит. 2021; (27): 70–76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-70-76>

About author

Yakovlev Alexey B., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Dermato-venereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0001-7073-9511

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

For correspondence: Yakovlev Alexey B. E-mail: aby@rinet.ru

For citation: Yakovlev A.B. Artificial dermatitis and its complications: features of diagnosis and therapy. *Medical alphabet*. 2021; (27): 70–76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-70-76>



Мазь Левомеколь® – комбинированный препарат для лечения гнойных ран у взрослых и детей от 1 года

STADA

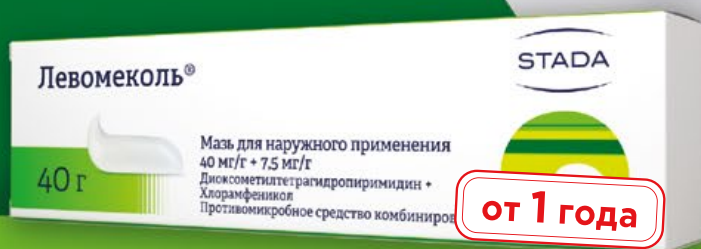


Комплексный состав мази Левомеколь® — **антибиотик Хлорамфеникол + метилурацил** оказывает:

- ❶ ПРОТИВОМИКРОБНОЕ
- ❷ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
- ❸ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

реклама

- Мазь Левомеколь® обладает антибактериальными, некролитическими и гидрофильными свойствами. Полиэтиленгликолевая основа обеспечивает выраженный гидрофильный эффект продолжительностью до 20 часов.



- Применение водорастворимых мазей купирует отечность поврежденных тканей, уменьшает раневую экссудацию, способствует отторжению омертвевших тканей¹

¹ Современные принципы лечения гнойных ран: Учебное пособие для слушателей факультета подготовки врачей и ординаторов по специальности «Хирургия» / С. Я. Ивануса, П. Н. Зубарев, Б. В. Рисман, О. А. Литвинов. СПб.: «Онли-Пресс», 2017. 36 с.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

«Янссен» поддержала развитие мобильного приложения CheckSkin

Подразделение фармацевтических товаров «Янссен» ООО «Джонсон & Джонсон» поддержало обновление мобильного приложения для людей с тяжелыми хроническими кожными заболеваниями CheckSkin, предназначенного для отслеживания динамики таких болезней кожи, как псориаз и атопический дерматит. Приложение повышает информированность о заболеваниях и актуальных подходах к терапии, а также формирует осознанное отношение к проводимому лечению.

«После первого релиза мобильного приложения CheckSkin мы получили положительные отклики от пользователей и запросы на добавление новых функций. Благодаря „Янссен“ нам удалось обновить и улучшить существующую версию. Использование приложения CheckSkin способствует контролю над кожными заболеваниями: пациенты могут отследить динамику заболевания, контролировать обострения и влияние заболевания на эмоциональное состояние, а также отслеживать питание», – говорит Олеся Мишина, президент общественной организации «Кожные и аллергические болезни».

Первая версия мобильного приложения CheckSkin вышла в 2020 году при поддержке Фонда президентских грантов. В обновленном в 2021 году приложении изменили интерфейс и дизайн, «Дневник здоровья» стал более

удобным для наблюдения за состоянием кожи до и в ходе лечения с помощью фотофиксации. Пользователи могут отслеживать триггеры обострений, оценивать эффективность проводимого лечения, а также устанавливать напоминания о приеме лекарственных препаратов.

В обновленной версии появился «Дневник питания», в котором можно фиксировать ежедневный рацион и выявлять продукты-аллергены, что особенно актуально для людей с аллергическими состояниями кожи. В приложение добавлены тесты для самоконтроля, позволяющие выявить состояния, требующие визита к врачу. Навигация по лечебно-профилактическим учреждениям подскажет адреса клиник, где оказывается необходимая помощь при кожных заболеваниях. Кроме того, в приложении пользователи могут найти истории других пациентов и обмениваться своим опытом.

Платформа создавалась силами межрегиональной благотворительной общественной организации «Кожные и аллергические болезни» и студией разработки AXAS. Приложение CheckSkin предназначено для отслеживания динамики хронических болезней кожи, например атопического дерматита или псориаза, и передачи наблюдений непосредственно лечащим врачам.

Бесплатное приложение доступно для скачивания и установки пользователям платформ Android и iOS.

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» (4 выпуска в год).

Цена: 2000 руб. в год (печатная версия) или 1700 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-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ



6–10 декабря 2021



За здоровую жизнь

XI Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

30-я юбилейная международная выставка
«Медицинская техника, изделия медицинского
назначения и расходные материалы»



Здоровый образ жизни

14-я международная выставка «Средства реабилитации
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика
и товары для здорового образа жизни»

6–9 декабря 2021



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

4-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.zdravo-expo.ru



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

Под патронатом ТПП РФ

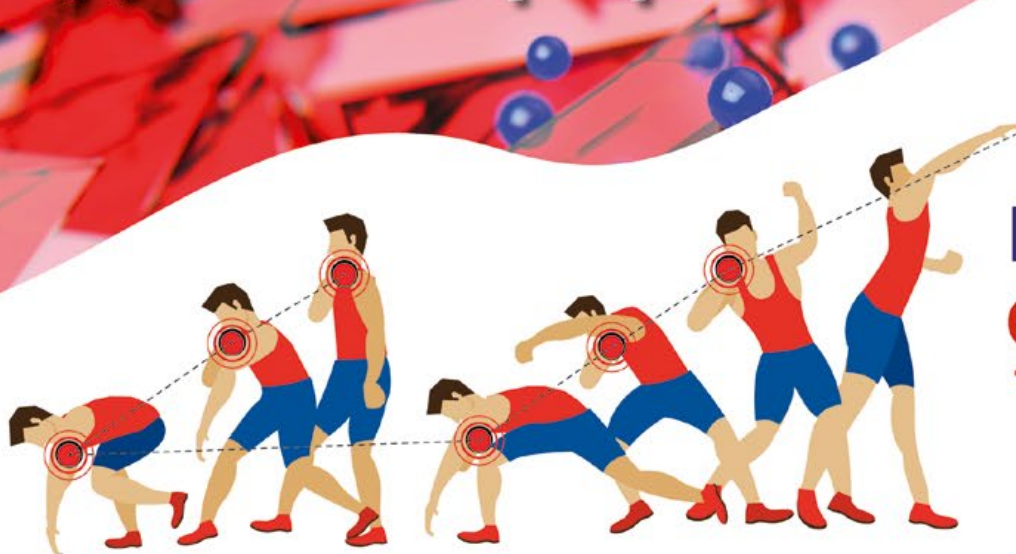


 **ЭКСПОЦЕНТР**

Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

12+

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**

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

25 ЛЕТ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИ-
РУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ