

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 8 / 2022



DERMATOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДЕРМАТОЛОГИЯ (1)



Кожные
и венерические
болезни

Косметология

Ревматология



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com



ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ
И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Тремфея: **ЖИЗНЬ** в каждой минуте



Тремфея — представитель нового класса ИЛ-23 — **обеспечивает превосходящий эффект** по влиянию на долю пациентов достигших PASI90 через год применения в сравнении с адалимумабом **(+28%)** и секукинумабом **(+14%)**^{1-2,*}

Тремфея обеспечивает **устойчивый эффект**: более **80%** пациентов удерживают ответ по PASI 90 через 5 лет терапии³

Благоприятный профиль безопасности в течение 5 лет: отсутствие признаков тяжелых инфекций, активации латентной туберкулезной инфекции, ВЗК³

* По достижению PASI 90 через год терапии

1. Blauvelt A, et al. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 405–417

2. Reich K, et al. The Lancet. volume 394, issue 10201, p831–839, Sep 07, 2019

3. Griffiths et al. Poster Presentation Coastal Dermatology Symposium 2020, October 15-16th

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФЕЯ, ЛП-005686

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Тремфея (гуселькумаб), раствор для подкожного введения. **Показания к применению.** Бляшечный псориаз. Препарат Тремфея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. **Псориаз.** Препарат Тремфея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания.** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы. Бляшечный псориаз.** Рекомендуемая доза препарата Тремфея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфея рекомендуется применять в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. У пациентов с высоким риском повреждения суставов возможно рассмотреть применение препарата в дозе 100 мг с последующими введениями 1 раз каждые 4 недели. **Побочные действия.** Побочные действия препарата Тремфея, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов с псориазом и в пострегистрационном периоде: **Инфекции и инвазии:** инфекции дыхательных путей, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, гастроэнтерит. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение активности трансаминаз, снижение числа нейтрофилов. **Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность, анафилактическая реакция. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь, крапивница. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** реакции в месте инъекции. **Особые указания. Инфекции.** Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфея, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков хронической или острой инфекции (включая туберкулез) им следует обратиться за медицинской помощью. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфея до момента разрешения инфекции. **Реакции гиперчувствительности.** При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфея и инициирована соответствующая терапия. **Вакцинация.** У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея, живые вакцины не должны применяться. **Производитель.** Силлаг АГ Хоштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58.

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

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

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

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

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

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: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 40 выпусков в год.

Подписано в печать 20.04.2022.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 7 Акне и зуд: патогенетические основы
нейрогенного воспаления
*Е. Е. Сидоренко, А. Н. Львов, А. В. Миченко,
О. А. Сидоренко, Н. Г. Коленько*
- 12 Синий спектр света: воздействие на кожу
и фотопротекция
Л. С. Круглова, Е. А. Шабохина
- 18 Факторы риска развития тяжелых форм
вульгарных угрей: систематический обзор
и метаанализ
Н. В. Грязева, А. В. Тамразова
- 23 Обзор наиболее распространенных
заболеваний вульвовагинальной области
С. И. Суркич, Р. Ю. Майоров
- 29 Системное лечение среднетяжелых форм акне:
патогенетически обоснованный выбор терапии
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, А. В. Тамразова
- 35 Селективное ингибирование JAK1
в лечении атопического дерматита:
особенности назначения и опыт применения
упадацитиниба
*Л. С. Круглова, А. В. Миченко, А. Н. Львов,
А. А. Хотко*
- 41 Пилотное исследование переносимости
и безопасности комбинированного препарата,
содержащего тербинафина гидрохлорид
и экконазола нитрат
*Л. С. Круглова, А. В. Тамразова,
М. А. Турбовская, А. А. Хотко*
- 48 Выбор первого препарата генно-инженерной
терапии: преимущества гуселькумаба
*Л. С. Круглова, Е. А. Шабохина, А. С. Полонская,
А. Ю. Сырышева*
- 56 Низкоинтенсивное лазерное облучение
крови у детей с атопическим дерматитом:
влияние на барьерную функцию кожи
и цитокиновый статус
*Е. В. Донцова, И. И. Иванова, Л. А. Новикова,
В. Г. Донцов, Л. Н. Борзунова, Т. В. Королева*
- 61 Вопросы применения гепатопротекторов
при псориазе: показания и эффективность
Л. С. Круглова, Н. С. Руднева, Т. Г. Егоян
- 68 Системный изотретиноин в терапии
себорейного дерматита тяжелого течения
Е. М. Маркелова
- 71 Выбор терапии псориаза: ингибирование
IL-23 p19 – данные клинических
исследований и реальной практики
*А. А. Хотко, М. Ю. Помазанова, М. И. Глузмин,
М. В. Дурлештер*
- 75 Чувствительная кожа: что за этим стоит
и как помочь пациентам?
Л. Р. Сакания, И. В. Оленич, И. М. Корсунская
- 80 Важность и перспективы изучения
выживаемости генно-инженерной
биологической терапии при псориазе у детей
Р. А. Иванов
- 86 Атопический дерматит и целнакия
как коморбидные состояния в детской
дерматологии
Л. А. Опрятин
- 89 Современные представления
об этиологических факторах развития
задержки полового развития у детей
с врожденным буллезным эпидермолизом
М. А. Леонова
- 92 Роль цитологического метода в современной
диагностике базальноклеточного рака кожи
*К. С. Титов, О. Ю. Михеева, М. В. Путова,
А. В. Миченко, Д. Н. Греков*
- 96 Кандидоз крупных складок и вторичная
пиодермия: клинический случай
А. Б. Яковлев
- 100 Принципы терапии сосудистой окклюзии
в области лица, спровоцированной
введением гидроксипатита кальция
*Е. В. Иконникова, Н. Е. Мантурова,
О. А. Голанова*
- 103 Ботулинотерапия в лечении больных розацеа
Е. Д. Вербовая, А. Л. Родина
- 107 Дермальная интеграция филлеров на основе
гиалуроновой кислоты: наблюдение
в условиях реальной клинической практики
*Ж. Ю. Юсова, Е. Л. Баранова, Д. В. Демидион,
И. А. Ахмедбаева, Л. С. Круглова*
- 111 Фракционный фототермоліз – актуальная
технология для регенерации кожных покровов
*Е. К. Кузнецова, Ю. В. Кудревич, О. Р. Зиганшин,
И. И. Долгушин*
- 114 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., Перверзина 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 Sinit'ska

Alfmed Publishing
+7 (495) 616-4800
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

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

Editor-in-Chief
Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'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: 40 issues per year.

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

Signed for press: 20 April 2022.
© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Acne and itch: Pathogenic role of neurogenic inflammation**
E. E. Sidorenko, A. N. Lvov, A. V. Michenko, O. A. Sidorenko, N. G. Kolenko
- 12 **Blue spectrum of light: Effects on skin and photoprotection**
L. S. Kruglova, E. A. Shatohina
- 18 **Risk factors of severe acne vulgaris: Systematic review and meta-analysis**
N. V. Gryazeva, A. V. Tamrazova
- 23 **Overview of most common diseases of vulvovaginal region**
S. I. Surkichin, R. Yu. Mayorov
- 29 **Systemic treatment of moderate forms of acne: Pathogenetically justified choice of therapy**
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, A. V. Tamrazova
- 35 **Selective inhibition of JAK1 in treatment of atopic dermatitis: prescription features and experience with upadacitinib**
L. S. Kruglova, A. V. Michenko, A. N. Lvov, A. A. Hotko
- 41 **Pilot study of tolerability and safety of combination product containing terbinafine hydrochloride and econazole nitrate**
L. S. Kruglova, A. V. Tamrazova, M. A. Turbovskaia, A. A. Hotko
- 48 **Choice of first drug of genetically engineered therapy: Benefits of guselcumab**
L. S. Kruglova, E. A. Shatohina, A. S. Polonskaya, A. Yu. Syryseva
- 56 **Effectiveness of laser therapy in correction of cytokine status and skin barrier function in children with atopic dermatitis**
E. V. Dontsova, I. I. Ivanova, L. A. Novikova, V. G. Dontsov, L. N. Borzunova, T. V. Koroleva
- 61 **Issues of use of hepatoprotectors in psoriasis: Indications and effectiveness**
L. S. Kruglova, N. S. Rudneva, G. G. Egoyan
- 68 **Systemic isotretinoin in treatment of severe seborrheic dermatitis**
E. M. Markelova
- 71 **Choice of therapy for psoriasis: Inhibition of IL-23 p19 – data from clinical studies and real practice**
A. A. Hotko, M. Yu. Pomazanova, M. I. Gluzmin, M. V. Durlshter
- 75 **Sensitive skin: What is behind it and how to help patients?**
L. R. Sakaniya, I. V. Olenich, I. M. Korsunskaya
- 80 **Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children**
R. A. Ivanov
- 86 **Atopic dermatitis and celiac disease as comorbid conditions in pediatric dermatology**
L. A. Opryatin
- 89 **Current representations about etiological factors in development of delayed puberty in children with inherited epidermolysis bullosa**
M. A. Leonova
- 92 **Role of cytological method in modern diagnosis of basal cell skin cancer**
K. S. Titov, O. Yu. Mikheeva, M. V. Putova, A. V. Michenko, D. N. Grekov
- 96 **Candidiasis of large folds and secondary pyoderma: Clinical case report**
A. B. Yakovlev
- 100 **Principles of therapy of vascular occlusion in facial area provoked by introduction of calcium hydroxyapatite**
E. V. Ikonnikova, N. E. Manturova, O. A. Golanova
- 103 **Botulinum therapy in treatment of patients with rosacea**
E. D. Verbovaya, A. L. Rodina
- 107 **Dermal integration of hyaluronic acid fillers: Observation in real clinical practice**
J. Yu. Yusova, E. L. Baranova, D. V. Demidion, I. A. Akhmedbaeva, L. S. Kruglova
- 111 **Fractional photothermolysis as up-to-date technology for skin regeneration**
E. K. Kuznetsova, Y. V. Kudrevich, O. R. Ziganshin, I. I. Dolgushin
- 114 **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., Pereverzin N. O., Kovalenko Yu. A. Antipruritic therapy as main component of improving quality of life of patients with dermatoses. *Medical alphabet*. 2020; (6): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-6-10>.

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,

директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, 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 ФППО 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, 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)

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

Бакулев Андрей Леонидович (Москва), д.м.н., проф., проф. кафедры 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 ФГАУ «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»

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

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

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

Шатохина Евгения Афанасьевна (Москва), д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России

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

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами очередной номер журнала «Медицинский алфавит» – выпуск, посвященный проблемам дерматовенерологии, косметологии, а также междисциплинарных проблем.

Хочется надеяться, что наш журнал вызывает живой интерес у читателя и имеет авторитет у медицинских специалистов, врачей и научных работников, настроенных на приобретение новых современных знаний в области медицины.

Мы видим цель своей работы, прежде всего, в том, чтобы обеспечить наших читателей своевременной, полной и достоверной информацией о наиболее актуальных проблемах медицины, представлениях о патогенезе и подходах к лечению. Сделать это по силам только высококвалифицированным специалистам. Именно они и выступают в качестве авторов журнала. Итак, журнал активно развивается как профессиональный и межпрофессиональный.

Особенно приятно отметить, что к нам присоединяются все новые авторы, в том числе молодые специалисты, желающие напечатать в журнале результаты своих научных исследований. Редакцией выдвинуты высокие требования к статьям, принимаемым к публикации, что позволяет нам достичь необходимого высокого качества материалов.

Мы искренне надеемся, что материалы, опубликованные на страницах нашего журнала, будут по-прежнему высоко оценены нашими читателями!

Главный редактор серии «Дерматология»
Круглова Лариса Сергеевна



Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), professor, RAS acad., 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 (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (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., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

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

Editorial Board of 'Dermatology' series

Editor-in-Chief of 'Dermatology' series

Kruglova L.S., DMSci (habil.), prof., head of Dermatovenereology and Cosmetology Dept of Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Bakulev A. L., DMSci (habil.), prof., prof. at Dermatovenereology and Cosmetology Dept of Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

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

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

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

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

Tamrazova O.B., DMSci (habil.), prof. at Dermatovenereology Dept of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

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

Shatokhina E. A., DMSci (habil.), associate professor, prof. at Dermatovenereology and Cosmetology Dept of Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

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

Акне и зуд: патогенетические основы нейрогенного воспаления

Е. Е. Сидоренко¹, А. Н. Львов^{2,3}, А. В. Миченко^{2,3}, О. А. Сидоренко¹, Н. Г. Коленько^{4,5}

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

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

³Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

⁵Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Красной Пресне», Москва

РЕЗЮМЕ

По современным представлениям, в основе патогенеза акне лежат не столько морфофункциональные изменения и гиперколонизация *C. acnes* в зоне сально-волосяного фолликула, сколько перманентное воспаление, ранее считавшееся вторичной патофизиологической реакцией. В последнее время большое внимание уделяется кожному зуду, который может сопутствовать высыпным элементам акне. В обзоре проанализированы данные, касающиеся патогенетической роли факторов нейрогенного воспаления при акне; подчеркивается клиническая значимость зуда в общей картине болезни, его влияние на психосоматические корреляции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, зуд, нейропептиды, нейрогенное воспаление, субстанция P.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acne and itch: Pathogenic role of neurogenic inflammation

E. E. Sidorenko¹, A. N. Lvov^{2,3}, A. V. Michenko^{2,3}, O. A. Sidorenko¹, N. G. Kolenko^{4,5}

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia

³Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁵Clinical and Diagnostic Centre 'MEDSI on Krasnaya Presnya', Moscow, Russia

SUMMARY

According to the current concepts, pathogenesis of acne includes significant morphological and functional changes and hypercolonization of *C. acnes* of the sebaceous hair follicle. But most important input into pathogenesis of acne gives permanent inflammation, previously considered as a secondary pathophysiological reaction. Recently, much attention has been given to pruritus associated with acne lesions. This literature review analyzes the data concerning the pathogenetic role of neurogenic inflammation in acne; the clinical importance of itch in the overall presentation of the disease is underlined, and its influence on psychosomatic correlations is presented.

KEY WORDS: acne, itch, neuropeptides, neurogenic inflammation, substance P.

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

Введение

Акне – хроническое заболевание сально-волосяного фолликула, которое характеризуется образованием открытых и закрытых комедонов, а также воспалительных элементов в виде папул, пустул, узлов [1]. Современная концепция патогенеза акне представлена четырьмя основными звеньями, включающими в себя повышение секреции кожного сала под влиянием андрогенов, формирование фолликулярного гиперкератоза и окклюзии протока сальной железы, а также поддержание перманентно существующего хронического воспаления. Также немаловажная роль в активации врожденного иммунитета и поддержании воспаления в сально-волосяном фолликуле отводится *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), опосредованная стимуляцией выработки металлопротеи-

наз и продукции антимикробных пептидов [2, 3]. Около 85 % лиц в возрасте от 12 до 25 лет имеют те или иные проявления акне. Дебют дерматоза приходится в среднем на возраст 10–15 лет и обычно протекает длительно, от 5 до 10 лет, затем клинические проявления становятся менее выраженными. В свою очередь, в популяции взрослых распространенность акне (*acne tarda*) составляет от 3 до 8 % [4]. Локализация высыпаний на открытых, косметически значимых участках кожного покрова оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, особенно при тяжелом течении процесса. Симптоматический комплекс может дополняться формированием постакне с превалированием рубцов и поствоспалительной пигментации, что требует

длительной медикаментозной терапии и косметологической коррекции. Немаловажно, что на эмоциональный фон и психологическое состояние могут также оказывать влияние и субъективные ощущения в области высыпаний, ранее их наличие при акне уделялось недостаточно внимания [5]. В последние годы, в связи с расширением понимания роли нейрпептидов, появляются данные о патогенетической обоснованности зуда при акне.

В обзоре рассмотрены вопросы изучения зуда при акне, общности звеньев патогенеза, психосоматические и нейроиммунологические корреляции, а также место данного субъективного симптома в общей клинической картине акне (в зависимости от степени тяжести процесса).

Современные представления о патогенезе акне

По последним данным, именно хроническое воспаление играет ключевую и перманентную роль в развитии заболевания. По результатам нескольких исследований было выявлено повышение количества провоспалительных цитокинов как в области морфологических элементов при данной патологии, так и на видимой здоровой коже. По сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с акне повышен уровень CD4-лимфоцитов, макрофагов, а основными медиаторами воспаления являются ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-17. Новые данные о патогенезе заболевания позволили расширить спектр лекарственных препаратов и возможность воздействовать комплексно на все звенья патогенеза, добиваясь лучшего эффекта от проводимой терапии. В настоящее время внедряются препараты биологической терапии, воздействующие на медиаторы воспаления, антимикробные пептиды, позволяющие бороться с антибиотикорезистентностью и селективные ингибиторы продукции кожного сала, механизм которых отличен от действия ретиноидов [6, 7].

Несколько под другим углом рассматривается теперь и роль андрогенов в качестве триггера заболевания [9, 10]. Ранее считалось, что именно «относительная» (чаще) и (или) «абсолютная» (значительно реже) андрогения провоцирует появление акне, однако в настоящий момент большое внимание отводится инсулиноподобному фактору роста (IGF-1), который стимулирует синтез андрогенов и активирует дигидротестостерон, действующий на рецепторный аппарат в коже [11, 12]. Далее происходит увеличение выработки кожного сала за счет повышения концентрации мононенасыщенных жирных кислот и сквалена, обладающих комедогенным действием и способствующих выработке провоспалительных цитокинов и образованию микрокомедонов [13].

Повышенная секреция кожного сала создает благоприятную анаэробную среду для роста *C. acnes* [19, 20]. По современным данным, *C. acnes* активирует toll-подобные рецепторы II типа на кератиноцитах, макрофагах и дендритных клетках, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-12, способствующий экспрессии антимикробных пептидов, ИЛ-8, отвечающий за хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления, ИЛ-1 β , участвующий в миграции нейтрофилов в очаг

воспаления, и ИЛ-18, влияющий на дифференцировку Th1 посредством сигнального пути с участием каспазы-1 и рецептора NLRP (Nucleotide oligomerization domain-like Receptor Protein) [8, 14, 15, 16, 17]. Кроме того, *C. acnes* индуцирует продукцию матриксных металлопротеиназ моноцитами и способствует образованию биопленок, в результате вирулентность *C. acnes* повышается, происходит увеличение ферментов группы липазы, и за счет этого в каждом сале возрастает концентрация олеиновой и пальмитиновой жирных кислот [21, 22]. Данные изменения также способствуют развитию воспаления при акне.

Нейроэндокринный механизм формирования зуда при акне и роль нейромедиаторов в функционировании сальной железы и возникновении зуда

Важная роль в патогенезе акне отводится стрессу. Известно, что многие пациенты страдают тревожно-депрессивными расстройствами и испытывают хронический стресс, усугубляющий течение акне посредством увеличения уровня кортикотропин-рилизинг гормона (CRH), выработки адренокортикотропного гормона (АКТГ), а также в результате повышения секреции гормонов надпочечников, провоцирующих акне; имеются данные, что CRH может напрямую воздействовать на сально-волосяной фолликул. Таким образом, формируется порочный круг [23, 24]. Доказано, что стресс способен провоцировать развитие воспаления в сально-волосяном фолликуле, способствуя обострению акне. CRH стимулирует выработку липидов, стероидогенез и взаимодействует с тестостероном и соматотропным гормоном [25]. В то же время α -меланоцит – стимулирующий гормон и его рецепторы регулируют меланогенез так же, как и влияют на воспаление, апоптоз и себогенез. Его эффекты реализуются через рецепторы меланокортина (MC-R) на поверхности клеток-мишеней [27]. Эти рецепторы относятся к семейству трансмембранных семиспиральных рецепторов (G-protein coupled receptors). Посредством взаимодействия происходит стимуляция выработки ИЛ-8 при участии ИЛ-1 α . Увеличение продукции себума может провоцировать выработку провоспалительных цитокинов в сально-волосяном фолликуле (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α), а также простагландинов и лейкотриенов. Активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы способствует образованию нейрпептидов, приводя к увеличению количества нервных волокон, содержащих, в частности, субстанцию Р, и тучных клеток. Сальная железа также производит рецепторы к β -эндорфину, CRH, уркортину, пропимеланокортину, вазоактивному интестинальному полипептиду, нейрпептиду Y. После связывания лигандами рецепторы нейрпептидов модулируют образование провоспалительных цитокинов, пролиферацию, дифференцировку, липогенез и метаболизм андрогенов в себоцитах. CRH, его связывающий белок (CRHBP) являются центральным звеном гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Биологические эффекты CRH обуславливаются взаимодействием с мембран-связанными рецепторами к данному гормону – CRHR-1 и CRHR-2 и могут оказывать воздействие на центральном, локальном и системном уровнях. В сравнении с кожей без проявлений акне была зафиксирована

очень выраженная реакция CRH в коже у пациентов с акне, наибольшая выраженность реакции наблюдалась в сальных железах, находящихся на стадии дифференцировки [26, 31].

Изучение строения и физиологии сальной железы помогло получить новые знания о ее функционировании. Сальная железа осуществляет независимую периферическую эндокринную функцию и экспрессирует рецепторы к нейропептидам. Она секретирует большое количество липидов, в том числе свободные жирные кислоты без экзогенного влияния, которые участвуют в построении кожного барьера, а также проявляют антимикробную активность. Андрогены воздействуют на себоциты и инфундибулярные кератиноциты сложным образом, влияя на клеточную дифференцировку, пролиферацию, липогенез и комедогенез [28]. Также влияние на функцию сальных желез оказывают эстрогены, глюкокортикоиды и пролактин. О роли соматотропного гормона свидетельствует тот факт, что избыточные циркулирующие уровни гормона роста, тироксина или пролактина приводят к увеличению выработки кожного сала. И наоборот, дефицит гормона роста, гипотиреоз и надпочечниковая недостаточность приводят к снижению выработки кожного сала и сухости кожи. Более того, чувствительность сальной железы к андрогенам, по-видимому, находится под нейроэндокринным контролем, поскольку удаление гипофиза делает сальные железы в значительной степени нечувствительными к стимуляции тестостероном, что имеет решающее значение. Качественные изменения липидов кожного сала вызывают изменение дифференцировки кератиноцитов и вызывают секрецию ИЛ-1, способствуя развитию фолликулярного гиперкератоза [30, 32].

Кожное сало – главный секреторный продукт сальной железы, которое образуется в результате голокриновой секреции себоцитов. Более того, себоциты синтезируют несколько нейrogормонов и экспрессируют свои рецепторы, что свидетельствует о наличии нейроаутокринных механизмов модуляции себоцитов. Помимо нейроэндокринной системы, возможно, что секреция нейропептидов и нейротрансмиттеров из кожных нервных окончаний также может действовать на себоциты или их предшественники, учитывая, что кожа сильно иннервирована и характеризуется выработкой большого количества эндопептидазы нервными волокнами, содержащими субстанцию Р и тучными клетками и Е-селектина в венах вокруг сальной железы [29, 33].

Немаловажна роль нейропептидов в формировании зуда при акне. Процесс запускается в основном в эпидермисе или в сосочковом слое дермы. Происходит образование и выделение в кожу прuritогенных факторов, в котором участвуют кератиноциты, свободные нервные окончания немиелинизированных нервных волокон в эпидермисе и дермальных сосочках, тучные клетки, Т-лимфоциты, эозинофильные гранулоциты. Затем импульс передается по немиелинизированным медленно проводящим С-волокам, поступая дальше в спинной и головной мозг, качественно изменяясь. Также происходит дегрануляция тучных клеток, вызывая зуд косвенно, высвобождая гистамин под действием медиаторов, в частности нейропептидов, к которым относятся субстанция Р, брадикинин, нейрокинин А и др. [34, 35].

Роль воспаления и общность звеньев патогенеза акне и зуда

У пациентов с акне, даже при отсутствии клинических проявлений, развивается и поддерживается субклиническое воспаление, которое провоцируют ИЛ6 и TNF- α [36]. В развитии воспаления при акне также играют роль и тучные клетки, которые одновременно принимают участие в формировании зуда. При активации они вырабатывают большое количество медиаторов, таких как гистамин, триптаза, цитокины, факторы роста, и могут напрямую стимулировать рецепторы на нервных окончаниях, связанных с возникновением зуда. К ним относятся Н1- и Н4-рецепторы гистамина и высокоаффинный рецептор фактора роста нервных волокон (NGF) [37]. Еще одним общим звеном в патогенезе акне и в развитии зуда является наличие протеаз-активированных рецепторов (PAR-2), которые активируются протеазами, вырабатываемыми клетками иммунной системы, а также *S. acnes*. Посредством активации PAR-2 происходит увеличение концентрации внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) в кератиноцитах и стимуляция выработки протеаз. Также *S. acnes* увеличивает экспрессию ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , тем самым способствуя поддержанию воспаления в комедонах и активации иммунного ответа [38]. В патогенезе зуда активации PAR-2 в настоящее время придается большое значение – известно, что данные рецепторы являются медиаторами негистаминергического пути формирования зуда, подтверждая связь между воспалением при акне и наличием зуда и тот факт, что гистамин не является главным медиатором зуда при большинстве хронических дерматозов. PAR-2 экспрессируются на кератиноцитах и эндотелии, а также тучными клетками [39].

Крупное исследование, включающее 3775 участников в возрасте 18–19 лет, было проведено в Норвегии с целью определения взаимосвязи между тяжестью акне и наличием зуда. Для оценки использовался опросник, в котором указывалось количество новых элементов за последнюю неделю и присутствие при этом ощущения зуда, а также Hopkins Symptom Checklist (HSCL-10), по которому оценивали симптомы тревожности и депрессии. В исследовании приняли участие 56% девушек, из них 26% отметили наличие психологических расстройств, 64% имели выраженные проявления акне. Выраженность зуда у группы с отсутствием или минимальными проявлениями акне – 7,4%, со средней степенью выраженности – 13,8%, с тяжелой степенью – 29,9%. Среди юношей процент выраженности акне и зуда оказался меньше, но также зуд превалировал у лиц с тяжелым течением акне. По результатам было подтверждено, что интенсивность зуда при акне возрастает при более тяжелом течении и большей выраженности воспаления [40].

Степень выраженности зуда и влияние на психоэмоциональное состояние

Большое внимание в настоящее время уделяется психоэмоциональным нарушениям у пациентов с акне. Пациенты чаще всего подвержены депрессии, у некоторых также наблюдается тревожность с формированием в некоторых случаях суицидальных мыслей и попыток, дисморфофобических нарушений, причем не всегда имеется корреляция с тяжестью

течения [41]. На эмоциональный фон и психологическое состояние могут также оказывать влияние и субъективные ощущения, а именно зуд. Некоторые пациенты пытаются расчесать или выдавить элементы, чтобы избавиться от высыпаний [42]. Было проведено исследование, в котором приняли участие 120 пациентов с акне в течение 15 месяцев – с октября 2005 по декабрь 2006. Зуд оценивался по специальному опроснику. 84% пациентов отметили зуд при акне. Пациенты с зудом при акне были в более старшей возрастной категории. Большинство (83%) пациентов отмечали зуд в полдень и указывали на его преходящий характер. Самое распространенное описание – ощущение по типу «щекотки» (68%). Интенсивность зуда при акне была сравнима с укусом насекомого и значительно влияла на настроение пациентов (55%). Типичными усугубляющими зуд факторами были потливость (71%), жаркая погода (62%) и стресс (31%). Значительная часть (52%) пациентов с зудом расчесывали кожу, в то время как 37% лишь протирали лицо водой, чтобы почувствовать облегчение. По результатам был сделан вывод, что зуд является довольно распространенным и важным симптомом акне и способствует увеличению дискомфорта и нарушению трудоспособности [43].

A. Reich и соавт. проводилось исследование распространенности зуда как сопутствующего симптома акне, в котором участвовали 108 подростков. Установлено, что зуд сопровождал акне у половины пациентов, включая 15 (13,8%) подростков, которые отмечали зуд во время экзамена, и 39 (36,1%) испытывающих зуд в прошлом. У большинства зуд был короткой продолжительности (менее минуты – 51,9%; более 10 минут – 38,9%) и возникал нечасто (несколько раз в неделю – 24,5%; раз в месяц – 30,2%; реже раза в месяц – 37,7%). Однако 31,5% пациентов отметили, что использовали медикаментозное лечение, чтобы уменьшить зуд. Был сделан вывод о том, что зуд является распространенным сопутствующим симптомом акне [44].

Заключение

На основании анализа литературы можно проследить четкую патогенетическую связь между иммуноопосредованным и нейрогенным воспалением и формированием зуда у пациентов с акне. Зуд является весьма частым и важным симптомом, его выраженность зависит от степени тяжести акне, он доставляет выраженный дискомфорт, провоцирует пациентов к эскориациям, что снижает качество их жизни, усугубляет течение дерматоза, способствуя дополнительной травматизации, присоединению инфекции и образованию рубцов. Изучение нейроиммунологических механизмов зуда при акне создает предпосылки для разработки перспективных методов терапии, для таргетной коррекции морфофункциональных и воспалительных изменений в области сальной железы.

Список литературы / References

1. Strauss J., Krowchuk D., Leyden J., et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56: 651–63.
2. Zeichner J. Acneiform Eruptions in Dermatology. A differential Diagnosis. Springer, NY. 2014: 3–12.
3. Kurokawa I., Danby F. W., Ju Q., Wang X., Xiang L. F., Xia L., Chen W., Nagy I., Picardo M., Suh D. H., Ganceviciene R., Schagen S., Tsatsou F., Zouboulis C. C. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009 Oct; 18 (10): 821–32. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x.

4. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., & Dellavalle R.P. (2016). The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolescent health, medicine and therapeutics*, 7, 13–25. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S55832>
5. Niemeier V., Kupfer J., Gielert U. Acne vulgaris – psychosomatic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006 Dec; 4 (12): 1027–36.
6. Львов А. Н., Корняк М. С., Игошина А. В., Назаренко А. Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019; 18 (2): 115–128. <https://doi.org/10.17116/klindermat201918021115>
7. Lvov A. N., Korniat M. S., Igoshina A. V., Nazarenko A. R. Perspectives in acne therapy: an analytical review. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2019; 18 (2): 115–128. <https://doi.org/10.17116/klindermat201918021115>
8. Tangheffti E. A. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013 Sep; 6 (9): 27–35.
9. Araviiskaia Elena R., Murashkin Nikolay N., Namazova-Baranova Leyla S., Ivanov Roman A. Modern Outlooks on Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis and Management of Acne Vulgaris in Children and Adolescents. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 408–419. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2141.
10. Tan J. K. L., Stein Gold L. F., Alexis A. F., Harper J. C. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation. *Semin Cutan Med Surg.* 2018 Jun; 37 (35): S60–S62. DOI: 10.12788/j.sder.2018.024. PMID: 30192343.
11. Jeremy A. H., Holland D. B., Roberts S. G., Thomson K. F., Cunliffe W. J. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 20–27.
12. Ben-Amitai D., Laron Z. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 950–954.
13. Melnik B. C. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: An update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8: 371–388.
14. Chiba K., Yoshizawa K., Makino I., Kawakami K., Onoue M. Comedogenicity of squalene monohydroperoxide in the skin after topical application. *J Toxicol Sci.* 2000; 25: 77–83.
15. Thiboutot D. M. Inflammasome activation by *Propionibacterium acnes*: The story of IL-1 in acne continues to unfold. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 595–597.
16. Kim J., Ochoa M. T., Krutzik S. R., et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002; 169: 1535–1541.
17. Qin M., Pirouz A., Kim M. H., Krutzik S. R., Garban H. J., Kim J. *Propionibacterium acnes* induces IL-18 secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 381–388.
18. Kistowska M., Gehrke S., Jankovic D., et al. IL-18 drives inflammatory responses to *Propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 677–685.
19. Dinarello C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011; 117: 3720–3732.
20. Gribbon E. M., Cunliffe W. J., Holland K. T. Interaction of *Propionibacterium acnes* with skin lipids in vitro. *J Gen Microbiol.* 1993; 139: 1745–1751.
21. Janiczek-Dolphin N., Cook J., Thiboutot D., Harness J., Clucas A. Can sebum reduction predict acne outcome? *Br J Dermatol.* 2010; 163: 683–688.
22. Munday M. R. Regulation of mammalian acetyl-CoA carboxylase. *Biochem Soc Trans.* 2002; 30: 1059–1064.
23. Melnik B. C. Olumacostat glaseretil, a promising topical sebum-suppressing agent that affects all major pathogenic factors of acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 1405–1408.
24. Reich A., Wójcik-Maciejowicz A., Slominski A. T. Stress and the skin. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010 Apr; 145 (2): 213–9. PMID: 20467395.
25. Arcz P., Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation.* 2006; 13 (5–6): 347–56. DOI: 10.1159/000104863. Epub 2007 Aug 6. PMID: 17709957.
26. Reich A., Wójcik-Maciejowicz A., Slominski A. T. Stress and the skin. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010 Apr; 145 (2): 213–9. PMID: 20467395.
27. Ganceviciene R., Graziene V., Fimmel S., Zouboulis C. C. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2009 Feb; 160 (2): 345–52. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08959.x. Epub 2008 Dec 10. PMID: 19077080.
28. Ganceviciene R., Böhm M., Fimmel S., Zouboulis C. C. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol.* 2009 May; 1 (3): 170–6. DOI: 10.4161/derm.1.3.8496. PMID: 20436885; PMCID: PMC2835910.
29. Toyoda M., Nakamura M., Makino T., Kagoura M., Morohashi M. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp Dermatol.* 2002 Jun; 11 (3): 241–7. DOI: 10.1034/j.1600-0625.2002.110307.x. PMID: 12102663.
30. Zouboulis C. C. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004 Sep-Oct; 22 (5): 360–6. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.004. PMID: 15556719.
31. Toyoda M., Nakamura M., Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol.* 2002 Sep-Oct; 12 (5): 422–7. PMID: 12370127.
32. Scholzen T., Armstrong C. A., Bunnett N. W., Luger T. A., Olerud J. E., Ansel J. C. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol.* 1998 Apr-Jun; 7 (2–3): 81–96. DOI: 10.1111/j.1600-0625.1998.tb00307.x. PMID: 9583747.
33. Clayton R. W., Langan E. A., Ansell D. M., de Vos I. J. H. M., Göbel K., Schneider M. R., Picardo M., Lim X., van Steensel M. A. M., Paus R. Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2020 Jun; 95 (3): 592–624. DOI: 10.1111/brev.12579. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31970855.
34. Zouboulis C. C., Picardo M., Ju Q., Kurokawa I., Töröcsik D., Bíró T., Schneider M. R. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016 Sep; 17 (3): 319–334. DOI: 10.1007/s11154-016-9389-5. PMID: 27726049.
35. Verhoeven E. W., de Klerk S., Kraaijaat F. W., van de Kerkhof P. C., de Jong E. M., Evers A. W. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88 (3): 211–8. DOI: 10.2340/00015555-0452. PMID: 18480917.
36. Адаскевич В. П. Кожный зуд. Дерматологический и междисциплинарный феномен. 2014.
37. Adaskevich V. P. Skin itching. *Dermatological and interdisciplinary phenomenon*. 2014.
38. Lee W., Jung H., Chi S., et al. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 2010; 302: 429–433.
39. Siiskonen H., & Harvima I. (2019). Mast Cells and Sensory Nerves Contribute to Neurogenic Inflammation and Pruritus in Chronic Skin Inflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 422. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00422>
40. Lee S. E., Kim J. M., Jeong S. K., Jeon J. E., Yoon H. J., Jeong M. K., Lee S. H. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Arch Dermatol Res.* 2010 Dec; 302 (10): 745–56. DOI: 10.1007/s00403-010-1074-z.

39. Steinhoff, Martin & Neisius, Ulrich & Ikoma, Akihiko & Fartasch, Manigé & Heyer, Gisela & Skov, Per & Luger, Thomas & Schmelz, Martin (2003). Proteinase-Activated Receptor-2 Mediates Itch: A Novel Pathway for Pruritus in Human Skin. *The Journal of Neuroscience*. 23. 6176–6180. DOI: 10.1523/jneurosci.23–15–06176.2003.
40. Dalgard F., Halvorsen J. A., Kwatra S. G., Yosipovitch G. Acne severity and itch are associated: results from a Norwegian survey of 3775 adolescents. *Br J Dermatol*. 2013 Jul; 169 (1): 215–6. DOI: 10.1111/bjd.12257. PMID: 23383856.
41. Dalgard F., Lien L., Dalen I. Itch in the community: associations with psychosocial factors among adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1215–1219.
42. Adam Reich & Jacek C Szepietowski (2007) Acne and itch: direct relationship or comorbidity? *Expert Review of Dermatology*, 2: 6, 735–739.
43. Lim Y. L., Chan Y. H., Yosipovitch G., Greaves M. W. Pruritus is a common and significant symptom of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Nov; 22 (11): 1332–6. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02828.x. Epub 2008 Jul 8. PMID: 18631277.
44. Reich A., Trybucka K., Tracinska A., Samotij D., Jasiuk B., Srama M., Szepietowski J. C. Acne itch: do acne patients suffer from itching? *Acta Derm Venereol*. 2008; 88 (1): 38–42. DOI: 10.2340/00015555-0355. PMID: 18176749.

Статья поступила / Received 23.03.22
Получена после рецензирования / Revised 30.03.22
Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Сидоренко Елизавета Евгеньевна, врач-дерматовенеролог терапевтического отделения; старший лаборант кафедры кожных и венерических болезней¹. E-mail: okt@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-9954-2920

Львов Андрей Николаевич, д.м.н., проф., рук. отдела аспирантуры и ординатуры, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии², г.н.с.³. ORCID: 0000-0002-3875-4030

Миченко Анна Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии², врач-дерматовенеролог³. E-mail: amichenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2985-5729

Сидоренко Ольга Анатольевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней¹. E-mail: okt@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-7387-2497

Коленько Наталья Геннадьевна, к.м.н., ст. преподаватель кафедры управления сестринской деятельностью медицинского института⁴, врач-косметолог, дерматовенеролог⁵. E-mail: nkolenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9090-8287

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

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

³Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

⁵Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Красной Пресне», Москва

Автор для переписки: Сидоренко Елизавета Евгеньевна. E-mail: okt@rostgmu.ru

Для цитирования: Сидоренко Е.Е., Львов А.Н., Миченко А.В., Сидоренко О.А., Коленько Н.Г. Акне и зуд: патогенетические основы нейрогенного воспаления. *Медицинский алфавит*. 2022; (8): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-7-11>

About authors

Sidorenko Elizaveta E., dermatovenerologist, center of internal diseases; chief laboratory assistant at Dept of Skin and Venereal Diseases¹. E-mail: okt@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-9954-2920

Lvov Andrey N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Postgraduate Studies and Residency, professor at Dermatology and Cosmetology Dept², chief researcher³. ORCID: 0000-0002-3875-4030

Michenko Anna V., PhD Med, assistant professor at Dermatology and Cosmetology Dept², dermatovenerologist³. E-mail: amichenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2985-5729

Sidorenko Olga A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Skin and Venereal Diseases¹. E-mail: okt@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-7387-2497

Kolenko Natalia G., PhD Med, senior lecturer at Dept of Nursing Management in Medical Institute⁴, cosmetologist, dermatovenerologist⁵. E-mail: nkolenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9090-8287

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia

³Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁵Clinical and Diagnostic Centre 'MEDSI on Krasnaya Presnya', Moscow, Russia

Corresponding author: Sidorenko Elizaveta E. E-mail: okt@rostgmu.ru

For citation: Sidorenko E. E., Lvov A. N., Michenko A. V., Sidorenko O. A., Kolenko N. G. Acne and itch: Pathogenic role of neurogenic inflammation. *Medical alphabet*. 2022; (8): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-7-11>



VIII Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»



19-20 мая 2022 г.

г. Москва, ул. Новый Арбат, д.36



Документация по данному учебному
мероприятию подана на
аккредитацию в Комиссию по НМО.



Регистрация на сайте www.expodata.info обязательна!

Синий спектр света: воздействие на кожу и фотопротекция

А. С. Круглова, Е. А. Шатохина

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

РЕЗЮМЕ

Ультрафиолетовое излучение обладает доказанным повреждающим и канцерогенным действием, при этом в настоящее время доказано, что синий спектр видимого света вносит свой вклад в повреждение клеток кожи. Синий свет вызывает антипролиферативный эффект, связанный с окислительным стрессом, нарушение проницаемости эпидермального барьера, активирует воспаление и возникновение выраженной, продолжительной гиперпигментации. В связи с этим при разработке фотозащитных средств необходимо учитывать повреждающее действие и синего света. Первым фотопротектором полного спектра является TriAsorB, который позволяет осуществлять полную защиту кожи от фотоповреждения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: видимый спектр света, синий спектр солнечного излучения, фотопротекция, TriAsorB.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Blue spectrum of light: Effects on skin and photoprotection

L. S. Kruglova, E. A. Shatohina

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

SUMMARY

Ultraviolet radiation has a proven damaging and carcinogenic effect, while the blue spectrum of visible light has now been proven to contribute to damage to skin cells. Blue light causes an antiproliferative effect associated with oxidative stress, disruption of the permeability of the epidermal barrier, activates inflammation and the appearance of pronounced, prolonged hyperpigmentation. In this regard, when developing photoprotective agents, it is necessary to take into account the damaging effect of blue light. The first full spectrum photoprotector is TriAsorB, which allows full protection of the skin from photodamage.

KEY WORDS: visible light spectrum, blue spectrum of solar radiation, photoprotection, TriAsorB.

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

Актуальность темы

Опасность избыточного ультрафиолетового излучения (УФИ) определяется доказанным повреждающим действием с негативными последствиями (рак кожи, меланома, фотодерматозы, фотостарение). По результатам научных исследований, проведенных ВОЗ, было предложено включить ультрафиолетовое излучение (естественное и искусственное) в список канцерогенных факторов, и 28 июля 2009 года МАИР ВОЗ (Международное агентство по изучению рака) определило УФИ как канцероген [1]. В последние годы внимание научного сообщества было привлечено к изучению других спектров солнечного излучения, в том числе в свете фотоповреждения. Так, активно исследуется голубой спектр (HEV-излучение) видимого света, который, как было показано в многочисленных исследованиях, вносит свой вклад в повреждение пограничных тканей (кожа, слизистые глаз).

Синий свет (коротковолновый видимый свет) — это видимый свет с длинами волн от 400 до 500 нм. Основным источником синего света является солнечный свет, но цифровые экраны, диоды (светодиоды) и люминес-

центное освещение также служат дополнительными источниками данного спектра. Опасения по поводу негативное воздействие синего света на кожу резко возросли за последнее время. Видимый свет, как и любое электромагнитное излучение, обладает энергией, количество энергии фотона зависит от длины волны, более короткие волны являются наиболее высокоэнергетическими. Таким образом, сине-фиолетовый свет — это самая высокоэнергетическая полоса видимого спектра. В связи с этим актуальной является разработка инновационных фотозащитных средств, обладающих широким спектром действия, включая протекцию не только от УФИ, но и голубого света.

Фотозащитная система кожи

Среди факторов естественной фотозащиты человека особое место принадлежит меланину. Количество меланина определяет устойчивость к ультрафиолетовому воздействию и сопряжено с цветом кожи, волос, глаз. Активность меланогенеза и способность кожи к загару легли в основу классификации фототипов — классификации Фитцпатрика (табл. 1).

Среди факторов естественной фотозащиты особенно важна система репарации ДНК. Клетки имеют ряд защитных механизмов, посредством которых они могут восстанавливать повреждения в цепях ДНК. В частности, используется механизм репарации путем выщепления, в ходе которого небольшой участок поврежденной цепи ДНК удаляется и замещается новосинтезированным неповрежденным участком [2]. Многие клетки подключают для репарации ДНК механизм фотореактивации, с помощью которого повреждение может быть исправлено без расщепления молекулы ДНК. При этом с молекулой ДНК, содержащей пиримидиновый димер, связывается фермент. В результате поглощения света (300–500 нм) комплексом «фермент ДНК» фермент активируется и восстанавливает поврежденный участок молекулы, расщепляя димеры с образованием нормальных пиримидиновых оснований [3].

Спектры солнечного излучения и механизмы повреждающего действия

Воздействие солнечного излучения на кожу зависит от энергии, длины волны и степени проникновения испускаемых лучей через кожу. УФА-лучи составляют 95 % всего ультрафиолета. Достигают клеток дермы. Лучи провоцируют мутации ДНК, пигментацию кожи, аллергические реакции, фотостарение и чрезмерную активацию белка-онкосупрессора p53. УФВ-лучи составляют 5 % всего УФ-спектра, который доходит до поверхности Земли. УФВ-лучи проникают сквозь эпидермис. Благодаря им кожа не только приобретает загар, но и может получить солнечные ожоги, а также при многочисленных ожогах – повреждения ДНК клеток кожи. УФС-лучи отражаются озоновым слоем. С воздействием данного вида лучей могут столкнуться разве что представители отдельных профессий (сварщики и летчики). УФ-лучи этого спектра вызывает активацию белка p53. Видимый свет, особенно НЕV-спектр, может вызывать мутации ДНК клеток кожи, а также усиливает вредное воздействие УФ-излучения. ИР (инфракрасные) – лучи составляют около 40 % всех солнечных лучей, достигающих Земли. Проникают за пределы дермы, в подкожные ткани, провоцируют образование свободных радикалов. Снижают эластичность кожи и приводят к фотостарению [4].

Видимый свет, как и УФ-лучи, стимулирует выработку меланина, по всей видимости, за счет диапазона длин волн, соответствующих сине-фиолетовому излучению близкого по спектру к УФ-лучам. Пигментация, вызванная этим излучением, более интенсивная и стойкая по сравнению с пигментацией, вызванной УФВ-лучами. Синее излучение, в отличие от зеленого, красного и инфракрасного, является причиной существенно более выраженного окислительного стресса в коже [5].

Основной признанный механизм повреждающего действия солнечного излучения – это свободнорадикальные реакции, при этом 50 % свободных радикалов генерируется видимым светом и 25 % клеточных повреждений в результате воздействия солнца вызваны синим светом [5]. Под воздействием УФА-излучения и синего света карбо-

Таблица 1
Классификация фототипов кожи Фитцпатрика

Тип кожи	Клинические признаки
1-й тип (кельтский)	Белая кожа, веснушки, светлые глаза и светлые или рыжие волосы. Они всегда обгорают, никогда при этом не загорают
2-й тип (светлокожий европейский)	Светлая кожа, голубые, серые или зеленые глаза и русые или каштановые волосы. Загорают минимально, часто при этом обгорая
3-й тип (темнокожий европейский)	Смугловатая кожа, темно-русые или каштановые волосы, серые или светло-карие глаза. Загорают постепенно и равномерно, обгорают незначительно
4-й тип (средиземноморский)	Оливковая кожа, темные волосы и темно-карие глаза (азиаты). Всегда загорают, обгорая лишь в редких случаях
5-й тип (индонезийский)	Темные волосы и глаза. Приобретают интенсивный загар (индусы, испанцы и др.), обгорают исключительно редко
6-й тип (афроамериканский)	Представители негроидной расы, невосприимчивые к ультрафиолету и неподверженные солнечным ожогам

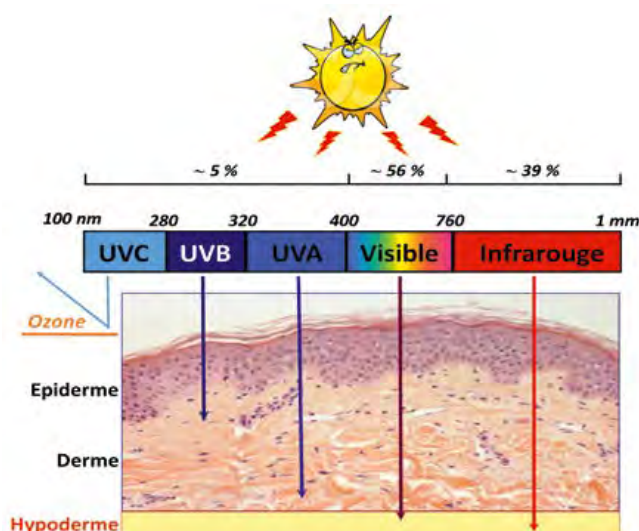


Рисунок 1. Спектры солнечного излучения и глубина проникновения.

низированные белки образуют активные формы кислорода через реакцию фотосенсибилизации I типа [6]. При этом синий свет является причиной существенно более выраженного окислительного стресса в коже и вызывает менее интенсивное окисление, по сравнению с УФА, в среднем в четыре раза, но фотонов синей области спектра по меньшей мере в два раза больше [7]. Совокупное поглощение кожей синего спектра излучения вызывает повреждение клеток кожи, которое впоследствии может привести к более быстрому старению и раку кожи. Были получены данные, неоспоримо подтверждающие токсическое действие на кожу доз облучения голубым светом, эквивалентным воздействию солнечных лучей в течение 1 часа (при 30 Дж/см²) [8].

Следует отметить, что накопление продуктов окисления в тканях играет важную роль в фотостарении и развитии онкологических заболеваний кожи [9]. Известно, что УФ- и синее

излучение вызывают фотохимические дозозависимые реакции, в результате которых образуются свободные радикалы, которые действуют на все основные компоненты клеток – липиды, ДНК и белки. Кроме того, эти продукты окисления способствуют усилению механизмов фотоокисления, образуя, в свою очередь, другие активированные формы кислорода под действием УФА- и синего излучения [10]. Более того, синий свет вызывает антипролиферативный [32] эффект, связанный с окислительным стрессом [33–35], нарушение проницаемости эпидермального барьера [36], воспаление [37] и выраженную и продолжительную гиперпигментацию [38]. Совсем недавно было показано, что синий свет также связан с разрушением циркадного ритма в клетках кожи [39].

Последние исследования показали, что синий свет может быть как вредным, так и полезным для кожи, в зависимости от интенсивности и длины волны. Так, низкоэнергетическое воздействие и малое время облучения могут использоваться для лечения кожных заболеваний (акне, псориаз, рубцы), однако воздействие высокоэнергетического синего света может увеличить количество повреждений ДНК, приводить к гибели клеток, травме, повреждению глаз, кожного барьера и фотостарению [11, 12].

Целью исследования С. Votta и соавт. была оценка генотоксичности видимого света и ее сравнение с генотоксичностью УФА-излучения. Результаты исследования показывают, что видимый свет вызывает образование разрывов ДНК кератиноцитов (метод ДНК-комет), а также хромосомные мутации в овоцитах хомяков (микроядерный тест). Повреждения, безусловно, менее серьезные (в два раза) по сравнению с вызванными УФА-лучами, но эти данные указывают на то, что в долгосрочной перспективе для кожи было бы полезно уменьшить воздействие видимого света, особенно с короткими длинами волн, характерными для сине-фиолетового HEV-излучения (400–450 нм) [13].

В другой статье авторы опубликовали данные о влиянии видимого света на пигментацию кожи. Из этой серии клинических исследований можно отметить следующие аспекты:

- эффект гиперпигментации после воздействия видимого света, по всей видимости, сосредоточен в узком диапазоне длин волн, соответствующих сине-фиолетовому излучению;
- пигментация, вызванная этим излучением, более интенсивная и стойкая по сравнению с пигментацией, вызванной УФВ-лучами;
- имеются убедительные экспериментальные данные, подтверждающие ключевую роль синего света в нарушении пигментации кожи;
- необходимо проведение дальнейших клинических исследований для оценки влияния фильтрации сине-фиолетового света в борьбе против появления пигментных пятен [14].

В 2020 году был опубликован литературный обзор по теме воздействия видимого света на кожу, а также выделены области дерматологии, в которых видимый свет может играть важную роль [15]. Авторы сделали следующие выводы:

- видимый свет синего диапазона вызывает значимые фотобиологические эффекты и оказывает влияние на такие кожные заболевания, как меланодермия, поствоспалительная гиперпигментация, солнечная крапивница и эритропоэтическая протопорфирия;
- при использовании фотозащитных средств необходимо учитывать повреждающее действие видимого света, находящегося за пределами ультрафиолетового спектра;
- в обзоре приводится пример солнцезащитного фильтра полного спектра TriAsorB производства компании Pierre Fabre.

Фотопротекция

Наиболее привычный и понятный sun protection factor – SPF (был одобрен в 1978 году Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США – US Food and Drug Administration, FDA). Это коэффициент, выражающий отношение МЭД (минимальная эритемная доза) защищенной УФ-фильтром кожи к МЭД незащищенной кожи. SPF ориентирован на эритемный эффект, вызванный УФВ-излучением [16]. Поскольку повреждающее действие УФА не связано с эритемой, SPF не дает никакой информации о защищенности от УФА-излучения. В настоящее время используется несколько показателей, в основе которых заложена выраженность моментальной и отсроченной пигментации кожи, возникающей в ответ на действие УФА-лучей, защищенную и незащищенную фотопротектором (immediate pigment darkening, IPD; persistent pigment darkening, PPD).

Для европейских производителей фотозащитных средств сегодня существует единая классификация Colipa, оценивающая допустимые значения SPF: низкая фотозащита – 2–4–6; средняя фотозащита – 8–10–12; высокая фотозащита – 15–20–25; очень высокая фотозащита – 30–40–50; максимальная фотозащита – 50+ [17].

В солнцезащитных средствах используются две группы соединений, отличающихся по механизму защитного действия. Первая – это экраны, являющиеся по химической природе минеральными соединениями. Они отражают и преломляют солнечные лучи и, как правило, работают на поверхности кожи. К ним относятся диоксид цинка (ZnO), диоксид титана (TiO₂), оксид железа (FeO, Fe₃O₄).

Другая группа – химические фильтры, которые представляют собой органические соединения. Они поглощают ультрафиолет, преобразуются в фотоизомеры. Поглощенная энергия при обратном процессе высвобождается уже в безопасном длинноволновом излучении.

Фотозащитные компоненты характеризуются спектральными свойствами: поглощением ± широкого спектра УФ-излучения; химической стабильностью к свету, воздуху, влажности, теплу; закреплением в роговых слоях кожи; водостойкостью, универсальностью, безопасностью (табл. 2).

Ранние исследования по разработке фотозащитных средств были сосредоточены на УФ-излучении, которое имеет самую высокую энергию фотонов и наибольшее воздействие на кожу, хотя на этот диапазон волн приходится всего 5% солнечного спектра. Хорошо известно, что УФВ (290–320 нм) вызывает эритему, пигментацию, иммуносупрессию,

Таблица 2
Фотозащитные фильтры

Органические / химические фильтры		Неорганические / физические фильтры	
Основное фотозащитное действие органических фильтров – поглощение UV		Поглощают, отражают и рассеивают УФ- и видимое излучение с помощью тонкого слоя из частиц инертного металла, который формирует непрозрачный барьер	
Преимущества	Недостатки	Преимущества	Недостатки
Высокая эффективность	Ограниченное действие по времени – прекращают действовать, поглотив определенное число фотонов	Нет фототоксических реакций	Ограниченная водостойкость – смываются водой!
Легко интегрируются в конечный продукт	Риск фотоаллергической или фототоксической реакции	Сравнительно высокая фотостабильность	Тяжело интегрировать в конечный продукт
Легкая текстура продукта			Часто ограниченная косметическая привлекательность продуктов

изменения внеклеточного матрикса, коллагена, ремоделирование эластиновой сети, но также инициируют канцерогенез и может вызывать специфическую мутацию в результате фотоповреждений ДНК [18, 19]. Однако УФА (320–400 нм), особенно длинные лучи УФА1 (340–400 нм), также способны индуцировать повреждение ДНК. Более того, установлено, что у части ДНК повреждение, вызванное УФА, опосредовано образованием активных форм кислорода (АФК) [20, 21]. Таким образом, солнцезащитные кремы были первоначально разработаны для защиты против лучей УФВ- и УФА-лучей, чтобы обеспечить фотозащиту широкого спектра. Недавние данные показали, что как видимый (400–700 нм), так и инфракрасный (ИК, 700–2500 нм) диапазоны волн оказывают вредное воздействие на кожу, а антиоксиданты могут предотвращать это. Основными активными компонентами фотозащитных средств с антиоксидантной активностью являются витамины С и Е, которые также могут быть полезны для борьбы с окислительным стрессом, вызванным синим светом [20, 21].

В этом контексте очевидно, что фотозащита широкого спектра остается серьезной проблемой и разработка инновационных солнцезащитных фильтров широкого спектра является актуальной. Недавно была открыта группа 1,2,4-триазинов, которые могут использоваться для улучшения эффективности защиты от солнечного излучения. Представители этой группы триазинов представляют собой гетероциклические соединения, несущие

триазиновый каркас, в котором три углеродно-водородных звена в бензольном кольце замещены атомами азота [22–24]. Это 5,6,5',6'-тетрафенил-3,3'-(1,4-фенилен) бис получил название TriAsorB (CAS No.°55514–22–2). Он был одобрен научным комитетом по безопасности потребителей (SCCS), а его токсикологическое досье доступно на сайте Европейской комиссии (<https://echa.europa.eu/регистрационное-досье/-/зарегистрированное-досье/6106>). Лабораторные исследования показали, что TriAsorB является безопасным для использования в качестве солнцезащитного фильтра в солнцезащитных продуктах в концентрации до 5%.

Исследования оценки эффективности TriAsorB были сосредоточены на оптических свойствах солнцезащитного фильтра от УФ-И- до ИК-спектра (290–2500 нм), особенно в длинном УФА1 и синем диапазоне. Кроме того, фотозащитная эффективность TriAsorB сравнивалась с Tinosorb S®, солнцезащитным фильтром широкого спектра УФВ + А, который в настоящее время используется в солнцезащитных продуктах. Повреждения ДНК оценивали с помощью реконструированного эпидермиса человека (RHE). 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8OHdG) определялся для оценки фотозащиты TriAsorB от окислительного стресса, вызванного синим светом. Наконец, генопротекция TriAsorB была проанализирована путем измерения циклобутан-пиримидиновой кислоты, димера (CPD), пиримидиновых фотопродуктов (64PP) и их изомеров (Dew) [25].

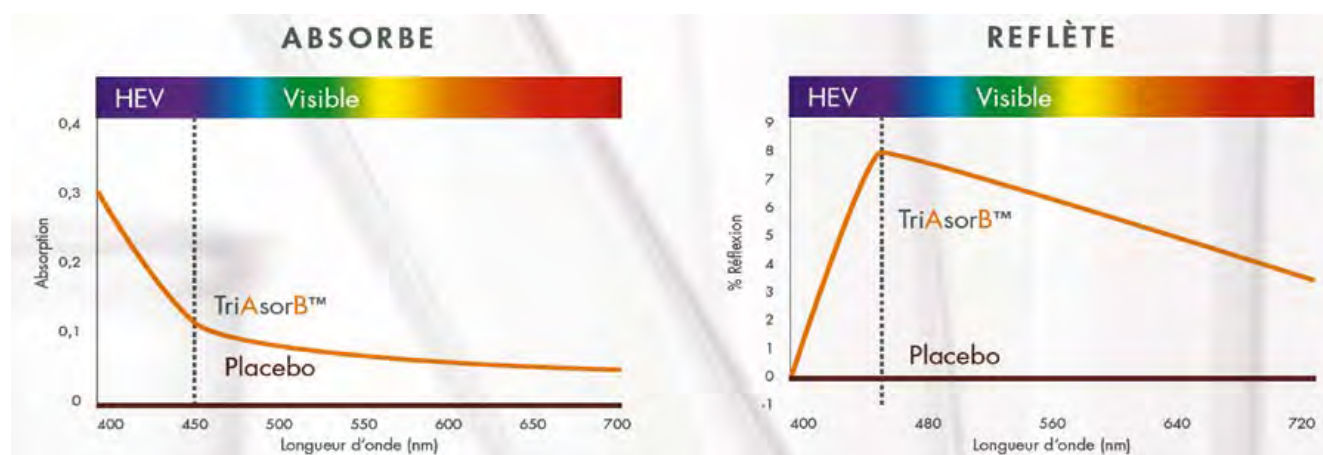


Рисунок 2. Спектр поглощения и отражения TriAsorB™.

В заключение исследования было показано, что TriAsorB не имеет риска для здоровья человека и представляет собой новое поколение нерастворимых органических солнцезащитных средств, эффективных против УФВ + УФА и синего света. Он может использоваться в сочетании с другими солнцезащитными фильтрами, такими как Tino sorb S[®], а также с антиоксидантами (витамин С, Е) для обеспечения эффективной фотозащиты кожи. TriAsorB предотвращает повреждение ДНК, вызванное SSR и, в частности, защищает кожу от окислительных повреждений, вызванных HEV-излучением. Он может быть включен в состав средств по уходу за кожей для максимальной генопротекции. При воздействии солнечных лучей для профилактики фотоповреждения, в том числе немеланомного рака кожи, TriAsorB отдельно или в сочетании с существующими солнцезащитными фильтрами может обеспечить дополнительную защиту от более длинных волн в УФА1-лучей и спектра синего света [25].

Заключение

При выборе фотозащитного средства следует учитывать не только факторы защиты от УФВ- и УФА-излучения, но и возможность защиты от видимого света (400–500 нм). Исследования последних лет показали, что защита от синего спектра может осуществляться с помощью минеральных фильтров (отражают свет) и антиоксидантов, которые, однако, недостаточно активны в отношении защиты от синего спектра. Крем Intense Protect 50+ Avene – первый фотопротектор ультраширокого спектра действия, содержащий фильтры от УФВ-, УФА-излучения и синего света, разработанный в лаборатории Pierre Fabre, содержит активный ингредиент TriAsorB[™]. TriAsorB[™] – это первый органический фильтр-«биомиметик» действия меланина в отношении УФА-лучей и синего спектра видимого света, который высокоэффективно защищает кожу, предотвращает образование свободных радикалов. Это принципиально новый уровень фотопротекции благодаря инновационному комплексу TriAsorB[™] позволяет полно осуществлять спектральную защиту от фотоповреждения.

Список литературы / References

- Kruglova L. S. Солнце – актуальные правила фотозащиты. *Kosmetik international*. М. 2011. № 3. С. 110–117.
Kruglova L. S. The sun – current rules for photoprotection. *Cosmetic international*. М. 2011. No. 3. P. 110–117.
- Mahmoud B. H., Ruvalo E., Hensel C. L., Liu Y., Owen M. R., Kollias N., Lim H. W., Hamzavi I. H. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*. 2010 Aug; 130 (8): 2092–7.

- Nakazawa K., Sahuc F., Damour O., Collombel C., Nakazawa H. Regulatory effects of heat on normal human melanocyte growth and melanogenesis: comparative study with UVB. *J Invest Dermatol*. 1998 Jun; 110 (6): 972–7.
- Kruglova L. S., Kotenko K. V., Korzhazhina N. B., Turbovskaya S. N. Физиотерапия в дерматологии. Москва. ГЭОТАР. 2016. 304 с.
- Kruglova L. S., Kotenko K. V., Korzhazhina N. B., Turbovskaya S. N. Physiotherapy in dermatology. Moscow. GEOTAR. 2016. 304 p.
- Fourtanier A., Moyal D., Seité S. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008 Aug; 24 (4): 164–74.
- Mendrok-Edinger C., Gadsinski K., Schuetz R. Into the blue: novel test reveals blue light damage, protection strategies. *Cosmet Toiletries*. 2018; 12–29.
- Regazzetti C., Sormani L., Deboyle D., et al. Melanocytes sense blue light and regulate pigmentation through Opsin-3. *J Invest Dermatol*. 2018; 138 (1): 171–178.
- Mendrok-Edinger C., Gadsinski K., Schuetz R. Into the blue: novel test reveals blue light damage, protection strategies. *Cosmet Toiletries*. 2018; 12–29.
- Holtz R. Testing tactics in skin: a view of visible light protection. *Cosmet Toiletries*. 2018; 133 (2): 40–45.
- Opländer C., Hidding S., Werners F. B., Born M., Pallua N., Suschek C. V. Effects of blue light irradiation on human dermal fibroblasts. *J Photochem Photobiol B*. 2011; 103 (2): 118–125.
- Coats J. G., Maktabi B., Abou-Dahech M. S., Baki G. Blue Light Protection, Part I: Effects of blue light on the skin. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Mar; 20 (3): 714–717.
- Zou L., Dai J. Blue light and eye health. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2015; 51 (1): 65–69. Pissavini M., Pujos M., Doucet O. Total exposure: the future of sun care is full light protection. *Cosmet Toiletries*. 2018; 133 (4): 26–34.
- Botta C., Di Giorgio C., Sabatier A. S., De Méo M. Genotoxicity of visible light (400–800 nm) and photoprotection assessment of ectoin, L-ergothioneine and mannitol and four sunscreens. *J Photochem Photobiol B*. 2008 Apr 25; 91 (1): 24–34.
- Duteil L., Cardot-Leccia N., Queille-Roussel C., Maubert Y., Harmelin Y., Boukari F., Ambrosetti D., Lacour J. P., Passeron T. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014 Sep; 27 (5): 822–6.
- Narla S., Kohli I., Hamzavi I. H., Lim H. W. Visible light in photodermatology. *Photochem Photobiol Sci*. 2020 Jan 22; 19 (1): 99–104.
- Ou-Yang H., Stanfield J., Cole C., Appa Y., Rigel D. High SPF sunscreens (SPF ≥ 70) may provide ultraviolet protection above minimal recommended levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67 (6): 1220–1227.
- Bimczok R., Gers-Barlag H., Mundt C., et al. Influence of applied quantity of sunscreen products on the sun protection factor – a multicenter study organized by the DGK Task Force Sun Protection. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007; 20 (1): 57–64.
- Douki T., Sage E. Dewar valence isomers, the third type of environmentally relevant DNA photoproducts induced by solar radiation. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2016. 15, 24–30.
- Mouret S., Baudouin C., Charveron M., Favier A., Cadet J., Douki T. Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006. 103, 13765–13770.
- Bickers D. R., Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2006. 126, 2565–2575.
- Birch-Machin M. A., Bowman A. Oxidative stress and ageing. *British Journal of Dermatology*. 2016. 175, P. 26–29.
- Kumar R., Sirohi T. S., Singh H., Yadav R., Roy R. K., Chaudhary A., Pandeya S. N. 1,2,4-triazine analogs as novel class of therapeutic agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2014. 14, 168–207.
- Cascioferro S., Parrino B., Spano V., Carbone A., Montalbano A., Barraja P., Dana P., Cirincione G. An overview on the recent developments of 1,2,4 triazine derivative anticancer compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. 142, 328–375.
- Verma T., Sinha M., Bansai N. Heterocyclic compounds bearing triazine scaffold and their biological significance: A review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2020. 20, 4–28.
- Bacqueville D., Jacques-Jamin C., Dromigny H., Boyer F., Brunel Y., Ferret P. J., Redoulès D., Douki T., Bessou-Touya S., Duplan H. Phenylene Bis-Diphenyltriazine (TriAsorB), a new sunfilter protecting the skin against both UVB + UVA and blue light radiations. *Photochem Photobiol Sci*. 2021 Nov; 20 (11): 1475–1486.

Статья поступила / Received 15.03.22

Получена после рецензирования / Revised 30.03.22

Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. E-mail: kruglovals@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии. ORCID: 0000-0002-0238-6563

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

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 Cosmetology. E-mail: kruglovals@mail.ru. E-mail: kruglovals@mail.ru. SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Shatikhina Evgenia A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Круглова Л. С., Шатохина Е. А. Синий спектр света: воздействие на кожу и фотопротекция. *Медицинский алфавит*. 2022; (8): 12–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-12-16>.

For citation: Kruglova L. S., Shatikhina E. A. Blue spectrum of light: effects on the skin and Photoprotection. *Medical alphabet*. 2022; (8): 12–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-12-16>.





ГЛАВНАЯ ИННОВАЦИЯ 2022*!
INTENSE PROTECT SPF50+ – ПЕРВОЕ
ФОТОЗАЩИТНОЕ СРЕДСТВО С САМЫМ
ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ЗАЩИТЫ:
UVA-UVB – HEV (СИНИЙ СВЕТ)

* В ассортименте Pierre Fabre

Факторы риска развития тяжелых форм вульгарных угрей: систематический обзор и метаанализ

Н. В. Грязева, А. В. Тамразова

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

РЕЗЮМЕ

Тяжелые формы вульгарных угрей сопровождаются выраженным снижением качества жизни и приводят к образованию рубцов. Ранняя и эффективная терапия акне является профилактикой образования стойких косметических дефектов.

Цель. Определение факторов риска и предикторов развития тяжелых форм вульгарных акне.

Материалы и методы. Поиск литературы произведен в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane Central Register of Controlled Trials за период 15 лет – до 25.10.2021 по ключевым словам *severe acne*, *predictors* и *risk factors*. Метаанализ был подготовлен с использованием программы Review Manager (RevMan 5.4.1) The Cochrane Collaboration (2020) в соответствии с международными рекомендациями для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA).

Результаты. 38 публикаций были включены в обзор. Факторы риска развития тяжелых форм вульгарных акне подразделяли на немодифицируемые (наличие акне у ближайших родственников, мужской пол, жирный тип кожи, изменения в генах) и модифицируемые (повышенный индекс массы тела [ИМТ], употребление молочных продуктов, легкоусвояемых углеводов и т.д.). При проведении метаанализа было определено статистически значимое возрастание риска тяжелых форм вульгарных угрей при наличии у ближайшего родственника в анамнезе акне (в 2,54 раза {95% ДИ [1,63; 3,91]}). Также было установлено, что мужчины имеют более высокий риск развития тяжелых форм, чем женщины (в 1,16 раза {95% ДИ [1,04; 1,30]}). Риск образования глубоких форм вульгарных угрей больше подвержены лица с ИМТ выше 25 (в 2,54 раза {95% ДИ [1,63; 3,91]}) и те, кто употребляет молочные продукты чаще трех раз в неделю (в 1,59 раза {95% ДИ [1,37; 1,85]}).

Выводы. Понимание основных факторов риска развития тяжелых форм вульгарных угрей поможет на ранних этапах прогнозировать течение болезни и вовремя назначить эффективную терапию. Мужской пол, наличие семейного анамнеза, повышенный ИМТ и употребление молочных продуктов позволяют предположить высокую вероятность раннего развития тяжелых форм акне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вульгарные акне, тяжелые формы, узловатое акне, конглобатное акне, факторы риска.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors of severe acne vulgaris: Systematic review and meta-analysis

N. V. Gryazeva, A. V. Tamrazova

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Severe forms of acne vulgaris are accompanied by a pronounced decrease in the quality of life and lead to scarring. Early and effective acne therapy is the prevention of the formation of persistent cosmetic defects.

Aim. To identify risk factors and predictors for the development of severe forms of acne vulgaris.

Materials and methods. Article searches were performed in PubMed, Google Scholar and the Cochrane Central Registry of Controlled Trials over the period from 15 years to 10/25/2021 for the keywords 'severe acne', 'predictors' and 'risk factors'. A meta-analysis was prepared using the Review Manager software (RevMan 5.4.1), The Cochrane Collaboration (2020) in line with international guidelines for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA).

Results. 38 publications were included in the review. Risk factors for the development of severe forms of acne vulgaris can be divided into non-modifiable (presence of acne in close relatives, male gender, oily skin type, changes in genes) and modifiable (increased BMI, consumption of dairy products, Fast digesting carbohydrates, etc.) In the meta-analysis, a statistically significant increase in the risk of severe forms of acne vulgaris in the presence of a history of acne in a close family member was found to be 2.54 times (95% CI [1.63, 3.91]). It was also found that men have a higher risk of developing severe forms than women (1.16 times {95% CI [1.04, 1.30]}). People with a BMI higher than 25 (2.54 times {95% CI [1.63, 3.91]}) and those who consume dairy products 1.59 times more often than three times a week (95% CI [1.37, 1.85]).

Conclusion. Understanding the main risk factors for the development of deep forms of acne vulgaris will help to suspect a severe course of the disease in the early stages and to prescribe effective therapy in time. Male gender, family history, elevated BMI, and dairy consumption suggest a high likelihood of early development of severe acne.

KEY WORDS: acne vulgaris, severe acne, nodular acne, acne conglobata, risk factors.

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

Введение

Вульгарные акне – это распространенное хроническое воспалительное заболевание волосяных фолликулов, сопровождающееся появлением открытых и закры-

тых комедонов, папул, пустул и узлов [1]. Особую значимость представляют тяжелые формы данного заболевания, к которым относятся папуло-пустулезное



Рисунок 1. Форест-диаграмма: шансы развития тяжелых форм вульгарных акне у пациентов мужского пола по сравнению с женским.

узловатое (нодулярное), конглобатное и фульминантное акне [2]. Несмотря на относительно невысокую распространенность (около 10% общей заболеваемости вульгарными угрями), именно эти формы сопровождаются выраженным косметическим дефектом и существенно снижают качество жизни пациентов [3]. Препаратами выбора для лечения тяжелых форм вульгарных акне являются системные ретиноиды, однако область показаний изотретиноина на сегодняшний день расширена и включает в себя, помимо тяжелых форм, акне с риском образования рубцов [2, 4]. Учитывая тот факт, что тяжелые формы акне практически всегда приводят к образованию рубцов, возможно превентивное назначение ретиноидов с целью избежать стойкого косметического дефекта [5].

Целью данного исследования было определение факторов риска, а также предикторов развития тяжелых форм вульгарных акне.

Методы

Поиск литературы был осуществлен в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane Central Register of Controlled Trials за период 15 лет – до 25.10.2021. В качестве поискового запроса использовались термины согласно классификатору MeSH: ((severe acne) AND (risk factors)) OR ((severe acne) AND (predictors)), форма поискового запроса изменялась в зависимости от базы данных. Также осуществлялся ручной поиск ссылок в обнаруженных статьях для выявления дополнительных исследований, относящихся к поставленной цели.

Критериями включения являлись статьи на английском языке, оригинальные исследования, посвященные факторам риска и предикторам умеренных и тяжелых форм вульгарных акне. Также добавлялись публикации, в которых определение факторов риска или предикторов не являлось основной задачей, однако также было проанализировано. Метаанализ был подготовлен с использованием программы Review Manager (RevMan 5.4.1), The Cochrane Collaboration (2020) в соответствии с международными рекомендациями для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA). Метаанализ проводился на основе модели со случайным эффектом. Отношение шансов было определено по критериям Мантеля – Гензеля.

Результаты

Нами было идентифицировано 256 статей, опубликованных до 25 октября 2021 года. После дальнейшего анализа были исключены 225 (осталось 31) публикаций по причине нерелевантности данных: публикации, не соответствующие критериями включения; обзорные статьи; исследования, посвященные акне-ассоциированным синдромам (САН, САНА, СПКЯ, SAPHO, PAPA); наличие повторов данных; отсутствие полного текста и тезисы докладов. После ручного поиска ссылок было добавлено семь исследований. В развитии тяжелых форм вульгарных угрей значимую роль играют генетические факторы, которые в сочетании с негативными экспосом-факторами реализуют ключевые компоненты патогенеза данного дерматоза.

Немодифицируемые факторы

Тяжелые формы акне чаще встречаются у представителей мужского пола, что соответствует результатам большинства найденных нами исследований [6, 7, 8]. В работе А. Kaminsky и соавт. тяжелые формы акне встречались у 15,0% исследуемых мужского пола, когда у женщин этот значение равнялось 3,9% [9]. Только в одном исследовании сообщалось о более высокой распространенности тяжелых форм у девочек по сравнению с мальчиками в возрастной группе от 11 до 13 лет, что может быть связано с более ранним началом полового созревания [10].

Для проведения метаанализа нами было отобраны четыре статьи, посвященные корреляции между полом и развитием тяжелых форм. Три статьи были исключены ввиду отсутствия части данных. Общий объем выборки пациентов равнялся 10971. При этом было отмечено статистически значимое возрастание рисков развития тяжелых акне у пациентов мужского пола – в 1,16 раза выше, чем у пациентов женского (95% ДИ [1,04; 1,30]), рисунок 1. Отмечалась высокая статистическая гетерогенность ($I^2 = 81$).

Согласно наибольшему количеству публикаций, наличие акне в анамнезе у ближайших родственников является одним из основных факторов риска развития тяжелых форм вульгарных угрей. В найденных нами публикациях сообщается, что от 47,0 до 72,7% пациентов с тяжелыми формами имеют положительный семейный анамнез [11, 12, 13]. В исследовании А. S. Karadağ де-

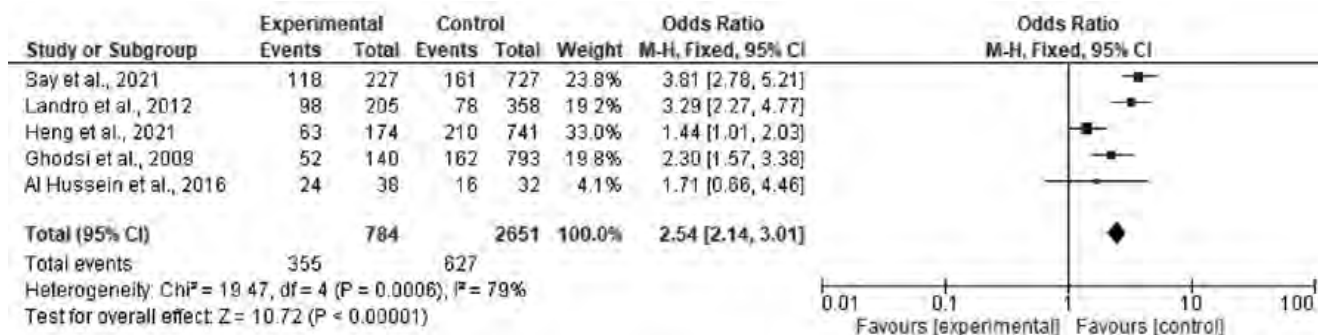


Рисунок 2. Форест-диаграмма: шансы развития тяжелых форм вульгарных акне у пациентов с положительным семейным анамнезом.

монстрируется, что наличие акне в анамнезе у одного из родителей повышает вероятность развития тяжелых форм вульгарных акне в 7,7 раза [14]. Примечательно, что наличие в анамнезе вульгарных угрей только у матери намного сильнее влияет на вероятность образования акне у пациента, чем когда они обнаруживаются у отца [15, 16]. Эти данные наталкивают на мысль, что генетический фактор риска может быть сцеплен с X-хромосомой, однако на сегодняшний день мы не нашли исследований, подтверждающих это.

Для проведения метаанализа нами были отобраны пять статей, посвященных роли наследственности в развитии тяжелых форм. Три статьи были исключены ввиду отсутствия части данных. Общий объем выборки пациентов равнялся 3365. При этом было отмечено статистически значимое возрастание рисков развития тяжелых акне у пациентов, родители которых имели в анамнезе акне, – в 2,54 раза (95 % ДИ [1,63; 3,91]), рисунок 2. Отмечалась высокая статистическая гетерогенность ($I^2 = 84$).

Повышенная выработка кожного сала является одним из ключевых факторов патогенеза вульгарных угрей за счет создания оптимального субстрата для размножения *C. acnes*. В исследовании S. Z. Ghodsi и соавт. было продемонстрировано, что у пациентов с жирной кожей в 2,8 раза увеличивался риск возникновения тяжелых форм акне по сравнению с теми, у кого кожа характеризовалась как нормальная или сухая, что соответствовало результатам и других найденных нами работ [13, 17, 18].

На сегодняшний день появляется большое количество публикаций, посвященных роли отдельных генов в патогенезе тяжелых форм вульгарных акне, которые определяют в три крупные группы: гены, регулирующие активность сальных желез; регулирующие иммунный и воспалительный ответ и гены с неизученным механизмом [19, 20, 21]. Согласно метаанализу, проведенному Anna Hwee Sing Heng и соавт., основными генами-кандидатами, играющими роль в тяжести вульгарных акне, являются семейства фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкинов (IL) и семейства генов цитохрома P450 (CYP) [19]. Развитие тяжелых форм акне, как и акне в целом, вероятно, обусловлено комбинацией множества генов, поскольку данный дерматоз имеет не классический менделевский тип наследования и до сих пор остается открытым и неизученным вопрос, какие

именно гены ответственны за формирование глубоких воспалительных элементов [22, 23, 24]. Отсутствие единых установленных маркеров и высокая цена исследования на сегодняшний день ограничивают применение генетических методов в широкой практике.

Модифицируемые факторы

Роль продуктов питания в патогенезе акне начала изучаться в конце XX века после ряда эпидемиологических исследований, проведенных в местах, изолированных от влияния западной диеты [25]. В частности, наибольшее внимание уделяется трем компонентам: молочным продуктам, легкоусвояемым углеводам, а также насыщенным жирам [26, 27, 28]. Взаимосвязь потребления шоколада и тяжести акне была подтверждена несколькими исследованиями, однако основным ограничительным фактором послужило то, что молоко, как правило, входит в состав данного продукта, и это могло исказить результаты [13, 29, 30]. Мы обнаружили одно исследование, где ежедневное потребление 99 %-ного шоколада в течение 4 недель приводило к статистически значимому увеличению степени тяжести акне [31]. Молочные продукты, которые являются одним из обязательных компонентов западной диеты, увеличивают уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), который играет значимую роль в липогенезе, что приводит к развитию акне [32, 33, 34]. Сывороточные белки молока оказывают инсулиноподобный эффект, что может дать потенциальное объяснение развитию или обострению акне у пациентов, потребляющих протеин для увеличения мышечной массы [35, 36]. Интересными являются результаты исследования, в котором приняли участие более 6 миллионов человек: у респондентов с непереносимостью лактозы акне наблюдались в два раза реже, чем у остальных опрошенных [37].

Для проведения метаанализа нами были отобраны четыре статьи, посвященные роли употребления молочных продуктов в развитии тяжелых форм. Четыре статьи были исключены ввиду отсутствия части данных. Общий объем выборки пациентов равнялся 4943. При этом было отмечено статистически значимое возрастание рисков развития тяжелых акне у пациентов, употребляющих стакан молока более трех раз в неделю, в 1,59 раза (95 % ДИ [1,37; 1,85]), рисунок 3. Отмечалась высокая статистическая гетерогенность ($I^2 = 61$).



Рисунок 3. Форест-диаграмма: шансы развития тяжелых форм вульгарных акне у пациентов, которые употребляют молоко более трех раз в неделю.

В единичных исследованиях также была установлена связь между тяжестью вульгарных угрей и приемом газированных напитков или фруктовых соков [14, 38]. На сегодняшний день результаты практически всех исследований, посвященных пищевым факторам, представляют определенные трудности, что связано со сложностями в выделении когорты испытуемых. Однако, несмотря на доказанную роль диеты не только в росте заболеваемости вульгарными акне, но и в развитии тяжелых форм, на практике достоверно определить данные факторы риска у пациента во время приема не представляется возможным.

Увеличение индекса массы тела (ИМТ) влияет на тяжесть вульгарных акне, что было продемонстрировано в найденных нами исследованиях [11, 39, 40]. Al Hussein *et al.* в своей работе выяснили, что у пациентов с ИМТ, равным и более 25 риск развития тяжелых форм акне возрастал в пять раз по сравнению с теми, чей ИМТ был ниже 25 [41].

Для проведения метаанализа нами были отобраны три статьи, посвященные роли повышенного ИМТ в развитии тяжелых форм. Две статьи были исключены ввиду отсутствия части данных. Общий объем выборки пациентов равнялся 1055. При этом было отмечено статистически значимое возрастание рисков развития тяжелых акне у пациентов с повышенным ИМТ в 1,88 раза (95% ДИ [1,37; 2,58]), рисунок 4. Отмечалась высокая статистическая гетерогенность ($I^2 = 90$).

Влияние курения на тяжесть акне до сих пор не находит однозначного отклика в исследованиях: некоторые исследователи сообщают о протективном действии табака в отношении тяжелых форм, другие же – о положительной корреляции между сигаретами и усугублением клинической картины [14, 42]. Также нам попадались единичные исследования, посвященные влиянию продолжительности сна (менее 8 часов в сутки) и декоративной косметики на тяжесть акне [43, 44].

Заключение

Раннее определение факторов риска развития тяжелых форм вульгарных акне способствует своевременному началу патогенетической терапии, что является основной профилактикой развития стойких косметических дефектов. Мужской пол, наличие семейного анамнеза, повышенный ИМТ и употребление молочных продуктов позволяет предположить высокую вероятность раннего развития тяжелых форм акне. Перспективным направлением в данной области являются генетические исследования.

Список литературы / References

1. Strauss J. S., Krowchuk D. P., Leyden J. J., et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56 (4): 651–663. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.08.048.
2. Клинические рекомендации «Акне вульгарные». Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020. 33 с. Clinical recommendations 'Acne vulgaris'. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. 2020. 33 p.
3. Tan J. K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015; 172 Suppl 1: 3–12. DOI: 10.1111/bjd.13462.
4. Thiboutot D. M., Dréno B., Abanmi A., et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (2 Suppl 1): S1–S23.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
5. Layton A. M., Henderson C. A., Cunliffe W. J. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19 (4): 303–308. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01200.x.
6. Sas K., Reich A. High Body Mass Index is a Risk Factor for Acne Severity in Adolescents: A Preliminary Report. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2019; 27 (2): 81–85.
7. Huang X., Zhang J., Li J., et al. Daily Intake of Soft Drinks and Moderate-to-Severe Acne Vulgaris in Chinese Adolescents. *J Pediatr.* 2019; 204: 256–262.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.034.

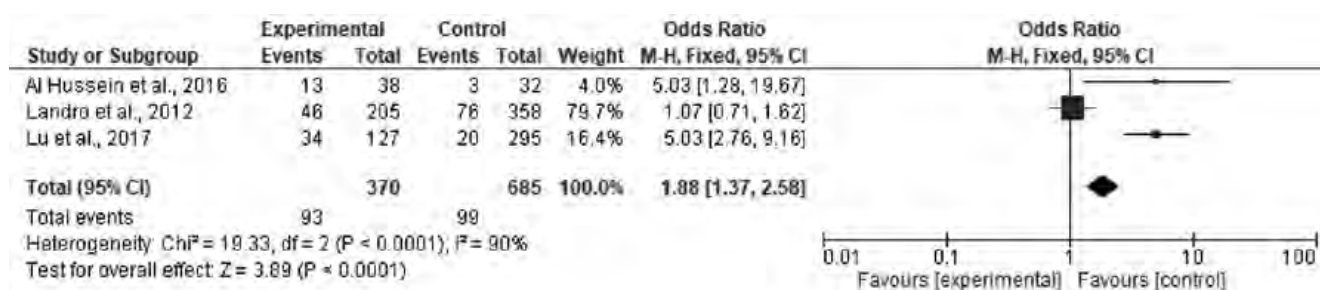


Рисунок 4. Форест-диаграмма: шансы развития тяжелых форм вульгарных акне у пациентов с повышенным ИМТ.

8. Karciauskiene J., Valiukeviciene S., Gollnick H., Stang A. The prevalence and risk factors of adolescent acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28 (6): 733–740. DOI: 10.1111/jdv.12160.
9. Kaminsky A., Florez-White M., Bagatin E., Arias M.I. Iberian Latin American Acne Studies Group (GILEA – Grupo Ibero-Latinoamericano de Estudio del Acne). Large prospective study on adult acne in Latin America and the Iberian Peninsula: risk factors, demographics, and clinical characteristics. *Int J Dermatol*. 2019; 58 (11): 1277–1282. DOI: 10.1111/ijd.14441.
10. Silverberg J.I., Silverberg N.B. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a U.S. population-based study. *Br J Dermatol*. 2014; 170 (5): 1136–1142. DOI: 10.1111/bjd.12912.
11. Di Landro A., Cazzaniga S., Parazzini F., et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67 (6): 1129–1135. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.02.018.
12. Gao R., Yu H., Zhao Q., Wang S., Bai B. Role of MMP-2 (–1306 C/T) and TIMP-2 (–418G/C) Polymorphism in Chinese Han Patients with Acne Vulgaris. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 2364581. Published 2019 Mar 27. DOI: 10.1155/2019/2364581.
13. Ghodsi S.Z., Orawa H., Zouboulis C.C. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol*. 2009; 129 (9): 2136–41. DOI: 10.1038/ijd.2009.47.
14. Karadağ A.S., Balta İ., Saricaoglu H., et al. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case-controlled study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019; 154 (2): 177–185. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05532-8.
15. Say Y.H., Heng A.H.S., Reginald K., et al. Modifiable and non-modifiable epidemiological risk factors for acne, acne severity and acne scarring among Malaysian Chinese: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021; 21 (1): 601. DOI: 10.1186/s12889-021-10681-4.
16. Heng A.H.S., Say Y.H., Sio Y.Y., Ng Y.T., Chew F.T. Epidemiological Risk Factors Associated with Acne Vulgaris Presentation, Severity, and Scarring in a Singapore Chinese Population: A Cross-Sectional Study. *Dermatology*. 2021; 1–10. DOI: 10.1159/000516232.
17. Aksu A.E., Metintas S., Saracoglu Z.N., et al. Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskişehir, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26 (12): 1503–1509. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04329.x.
18. Yosipovitch G., Tang M., Dawn A.G., et al. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Derm Venereol*. 2007; 87 (2): 135–139. DOI: 10.2340/00015555-0231.
19. Heng A.H.S., Say Y.H., Sio Y.Y., Ng Y.T., Chew F.T. Gene variants associated with acne vulgaris presentation and severity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genomics*. 2021; 14 (1): 103. Published 2021 Apr 13. DOI: 10.1186/s12920-021-00953-8.
20. Bazid H., Marae A., Tayel N., et al. Interleukin19 gene polymorphism and its serum level in acne vulgaris patients [published online ahead of print, 2021 Jul 22]. *J Immunoassay Immunochem*. 2021; 10.1080/15321819.2021.1952425. DOI: 10.1080/15321819.2021.1952425.
21. Al-Shobaili H.A., Salem T.A., Alzolabani A.A., Robaee A.A., Settin A.A. Tumor necrosis factor-α – 308 G/A and interleukin 10–1082 A/G gene polymorphisms in patients with acne vulgaris. *J Dermatol Sci*. 2012; 68 (1): 52–55. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.07.001.
22. Yang J.K., Wu W.J., He L., Zhang Y.P. Genotype-phenotype correlations in severe acne in a Han Chinese population. *Dermatology*. 2014; 229 (3): 210–214. DOI: 10.1159/000363288.
23. Yang X., Wu W., Peng M., et al. Identity-by-Descent Analysis Reveals Susceptibility Loci for Severe Acne in Chinese Han Cohort. *J Invest Dermatol*. 2019; 139 (9): 2049–2051.e20. DOI: 10.1016/j.jid.2019.03.1132.
24. Pektaş S.D., Cinar N., Duman D.D., et al. The relationship among androgens, insulin resistance and ghrelin polymorphisms in post-adolescent male patients with severe acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020; 37 (5): 800–809. DOI: 10.5114/ada.2020.100492.
25. Lindeberg S., Nilsson-Ehle P., Terént A., Vessby B., Scherstén B. Cardiovascular risk factors in a Melanesian population apparently free from stroke and ischaemic heart disease: the Kitava study. *J Intern Med*. 1994; 236 (3): 331–340. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00804.x.
26. Juhl C.R., Bergholdt H.K.M., Miller I.M., Jemec G.B.E., Kanter J.K., Ellervik C. Dairy Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of 78,529 Children, Adolescents, and Young Adults. *Nutrients*. 2018; 10 (8): 1049. Published 2018 Aug 9. DOI: 10.3390/nu10081049.
27. Burris J., Shikany J.M., Rietkerk W., Woolf K. A Low Glycemic Index and Glycemic Load Diet Decreases Insulin-like Growth Factor-1 among Adults with Moderate and Severe Acne: A Short-Duration, 2-Week Randomized Controlled Trial. *J Acad Nutr Diet*. 2018; 118 (10): 1874–1885. DOI: 10.1016/j.jand.2018.02.009.
28. Jung J.Y., Kwon H.H., Hong J.S., et al. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94 (5): 521–525. DOI: 10.2340/00015555-1802.
29. Aalemi A.K., Anwar I., Chen H. Dairy consumption and acne: a case control study in Kabul, Afghanistan. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019; 12: 481–487. Published 2019 Jul 1. DOI: 10.2147/CCID.S195191.
30. Wolkenstein P., Misery L., Amici J.M., et al. Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology*. 2015; 230 (1): 34–39. DOI: 10.1159/000366195.
31. Vongrapiopap S., Asawanonda P. Dark chocolate exacerbates acne. *Int J Dermatol*. 2016; 55 (5): 587–591. DOI: 10.1111/ijd.13188.
32. Rich-Edwards J.W., Ganmaa D., Pollak M.N., et al. Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutr J*. 2007; 6: 28. DOI: 10.1186/1475-2891-6-28.
33. Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol*. 2012; 4 (1): 20–32. DOI: 10.4161/derm.19828.
34. Pereira Duquia R., da Silva Dos Santos I., de Almeida H. Jr., Martins Souza P.R., de Avelar Breunig J., Zouboulis C.C. Epidemiology of Acne Vulgaris in 18-Year-Old Male Army Conscripts in a South Brazilian City. *Dermatology*. 2017; 233 (2–3): 145–154. DOI: 10.1159/000475775.
35. Silverberg N.B. Whey protein precipitating moderate to severe acne flares in 5 teenaged athletes. *Cutis*. 2012; 90 (2): 70–72.
36. Pontes Tde. C., Fernandes Filho G.M., Trindade Ade S., Sobral Filho J.F. Incidence of acne vulgaris in young adult users of protein-calorie supplements in the city of João Pessoa – PB. *An Bras Dermatol*. 2013; 88 (6): 907–912. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132024.
37. Orrell K.A., Kelm R.C., Murphrey M., et al. Frequency of acne in lactose-intolerant adults: a retrospective cross-sectional analysis within a large Midwestern US patient population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33 (5): e190–e191.
38. Huang X., Zhang J., Li J., et al. Daily Intake of Soft Drinks and Moderate-to-Severe Acne Vulgaris in Chinese Adolescents. *J Pediatr*. 2019; 204: 256–262.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.034.
39. Lu L., Lai H., Pan Z., Wu Z., Chen W., Ju Q. Obese/overweight and the risk of acne vulgaris in Chinese adolescents and young adults. *J. Dermatol. Venereol*. 2017; 25: 5–12.
40. Grossi E., Cazzaniga S., Crofti S., et al. The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30 (1): 96–100. DOI: 10.1111/jdv.12878.
41. Al Hussein S.M., et al. Diet, Smoking and Family History as Potential Risk Factors in Acne Vulgaris – a Community-Based Study. *Acta Medica Marisensis*. 2016; 62 (2): 173–81. DOI: 10.1515/amma-2016-0007.
42. Rombouts S., Nijsten T., Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21 (3): 326–333. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01915.x.
43. Schrom K.P., Ahsanuddin S., Baechtold M., Tripathi R., Ramser A., Baron E. Acne Severity and Sleep Quality in Adults. *Clocks Sleep*. 2019; 1 (4): 510–516 DOI: 10.3390/clocks19040039.
44. Perera M.P.N., Peiris W.M.D.M., Pathmanathan D., Mallawaarachchi S., Karunathilake I.M. Relationship between acne vulgaris and cosmetic usage in Sri Lankan urban adolescent females. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17 (3): 431–436. DOI: 10.1111/jocd.12431.

Статья поступила / Received 24.03.22

Получена после рецензирования / Revised 31.03.22

Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Грязева Наталья Владимировна, К.М.Н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

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

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

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

About authors

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

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

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Грязева Н.В., Тамразова А.В. Факторы риска развития тяжелых форм вульгарных угрей: систематический обзор и метаанализ. *Медицинский алфавит*. 2022; (8): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-18-22>.

For citation: Gryazeva N.V., Tamrazova A.V. Risk factors of severe acne vulgaris: Systematic review and meta-analysis. *Medical alphabet*. 2022; (8): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-18-22>.



Обзор наиболее распространенных заболеваний вульвовагинальной области

С. И. Суркичин, Р. Ю. Майоров

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

РЕЗЮМЕ

Дерматозы вульвы – это воспалительные состояния, проявляющиеся множеством симптомов, доставляющих женщине сильный дискомфорт и значительно снижающие качество жизни. Основными симптомами являются диспареуния, дизурия, зуд, сухость кожных покровов и слизистых в области вульвы. Клиническая картина может быть ограничена только вульвой либо связана с экстрагенитальной локализацией. Сложно переоценить важность дифференциальной диагностики дерматозов вульвы, так как большинство из них клинически являются очень похожими друг на друга. От постановки правильного диагноза зависит не только излечение от конкретного заболевания, но и предотвращение развития онкологии, ведь некоторые нозологии могут малигнизироваться. Например, красный плоский лишай и склероатрофический лишай могут превращаться в плоскоклеточную карциному. Наиболее распространенным методом терапии являются топические глюкокортикостероиды, но в последние несколько лет появились более эффективные и сложные, в т.ч. комбинированные методики терапии дерматозов вульвы, такие как CO₂-лазер, Er: Yag, Prp, биоревитализация и др.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: склероатрофический лишай, красный плоский лишай, псориаз, кандидоз, CO₂-лазер, Prp, диспареуния, дизурия, зуд.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Overview of most common diseases of vulvovaginal region

S. I. Surkichin, R. Yu. Mayorov

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Vulvar dermatosis is an inflammatory condition that manifests itself in a variety of symptoms that cause severe discomfort to a woman and significantly reduce the quality of life. The main symptoms are dyspareunia, dysuria, itching, dry skin and mucous membranes in the vulva. The clinical picture may be limited only to the vulva, or associated with extragenital localization. It is difficult to overestimate the importance of the differential diagnosis of vulvar dermatoses, since most of them are clinically very similar to each other. Not only the cure for a specific disease depends on the correct diagnosis, but also the prevention of the development of oncology, because some nosologies can become malignant. For example, lichen planus and lichen sclerosus can develop into squamous cell carcinoma. The most common method of therapy is topical glucocorticosteroids, but in the last few years more effective and complex ones have appeared, incl. combined methods for the treatment of dermatoses of the vulva, such as CO₂ laser, Er: Yag, Prp, biorevitalization, etc.

KEY WORDS: lichen sclerosus, lichen planus, psoriasis, candidiasis, CO₂ laser, Prp, dyspareunia, dysuria, pruritus.

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

1.1. Склероатрофический лишай, общие понятия

Склероатрофический лишай (СЛ) представляет собой хроническое неопухоловое неинфекционное воспалительное заболевание кожи с преимущественным поражением половых органов. Современные гипотезы возникновения СЛ приписывают ему аутоиммунную природу и генетическую предрасположенность. Проводились исследования, при которых у пациентов с СЛ очень часто встречались другие аутоиммунные патологии [1]. Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием является аутоиммунный тиреоидит, реже СЛ сопутствуют очаговая алопеция, морфея, пернициозная анемия [2, 3]. Генетическая предрасположенность была показана в обсервационном когортном исследовании 1052 женщин с СЛ, из которых 12 % имели семейный анамнез СЛ [4]. Антигены HLA-DR и DQ или их гаплотипы, по-видимому, вовлечены в восприимчивость или резистентность к склероатрофическому лихену вульвы [5, 6].

1.2. Клиническая картина СЛ

Основные жалобы, с которыми пациенты обращаются к дерматологу с данным дерматозом, – зуд, жжение и диспареуния. Клиническая картина склероатрофического лишая вульвы разнородна и зависит от формы: ранняя представлена по большей мере эритемой и эрозиями, поздняя – белыми твердыми бляшками, петехиями, рубцами, атрофией, трещинами [7, 8].

1.3. Гистопатология СЛ

Патоморфология СЛ представлена как эпидермальными, так и дермальными паттернами. Атрофический истонченный эпителий покрыт компактным ортогиперкератозом. Часто присутствуют базальные вакуолярные изменения. В верхних слоях дермы – наличие широкой полосы гиалинизации непосредственно под дермоэпидермальным соединением и расположенный глубже лимфоцитарный инфильтрат. Гистологические особенности СЛ могут варьироваться в зависимости от стадии заболевания [9].

1.4. Терапия СЛ

1.4.1. Методы лечения, преимущественно действующие на иммунную дисреактивность и воспалительный ответ

Топические кортикостероиды (ТГКС)

ТГКС являются первой линией терапии СЛ. Эффективность топических кортикостероидов заключается в их противовоспалительном эффекте посредством взаимодействия с внутриклеточным глюкокортикоидным рецептором и индукции специфических генов, кодирующих сигнальные белки с иммуносупрессивным действием. Они также обладают выраженным противозудным эффектом. Существуют довольно убедительные доказательства того, что сильные и очень сильные кортикостероиды оказывают превосходное влияние как на субъективную симптоматику, так и на снижение проявлений гистопатологических и клинических особенностей данного заболевания. Клобетазола пропионат 0,05 % – «золотой стандарт» лечения СЛ, влияние этого препарата изучается довольно давно [16] в том числе в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [17, 18]. Мометазона фураат 0,1 % является еще одной молекулой, эффективность которой при СЛ также подтверждена [19].

Ингибиторы кальциневрина

В силу иммуносупрессивной активности местные ингибиторы кальциневрина (ИК) используются при лечении многих иммуноопосредованных кожных заболеваний, включая СЛ. Как такролимус, так и пимекролимус, применяемые два раза в день в течение 8–24 недель, показали высокую эффективность в улучшении клинической картины СЛ со значительной частотой полного ответа. Такролимус и пимекролимус считаются эффективной альтернативой сильным местным кортикостероидам при лечении СЛ. Что касается проблем потенцирования возникновения плоскоклеточного рака с использованием ИК у пациентов с СЛ, основываясь на имеющихся данных, краткосрочное применение ИК не увеличивает риск возникновения плоскоклеточного рака [20–22].

Системные методы лечения

Системные препараты, оказывающие иммуносупрессивное или иммуномодулирующее действие, такие как циклоспорин и метотрексат, могут рассматриваться как альтернативный терапевтический вариант исключительно при тяжелых и рефрактерных формах СЛ. В одном открытом исследовании, в котором приняли участие пять пациентов с СЛ, оценивались эффективность и безопасность перорального циклоспорина, вводимого в дозе 3 или 4 мг/кг в сутки в течение 12 недель [23]. В конце третьего месяца субъективные симптомы значительно регрессировали и клинические результаты показали заметное улучшение. Серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

1.4.2. Методы лечения, в основном действующие на аномальный метаболизм фибробластов и коллагена

Ретиноиды

Ретиноиды являются терапевтическими вариантами лечения СЛ благодаря их действию как на процесс ороговения [26], так и на метаболизм коллагена [27]. Ретиноиды

также оказывают мягкое противовоспалительное действие [26]. Кроме того, они играют роль в профилактике некоторых видов рака кожи [28]. На сегодняшний день два сравнительных исследования показали, что третиноин в виде 0,025 %-ного крема, применяемый раз в сутки 5 дней в неделю [29] или через день [30] в течение длительного времени, то есть от 6 до 12 месяцев, значительно улучшил клиническую и гистопатологическую картину [29].

1.4.3. Физические методы лечения

Фотодинамическая терапия

Патофизиологическое обоснование фотодинамической терапии (ФДТ) основано на превращении 5-ALA (5-аминолевуленовая кислота) и метил- δ -ALA в фотосенсибилизирующие продукты метаболизма, называемые протопорфиринами. Активируя протопорфирины с соответствующей длиной волны, ФДТ индуцирует продукцию активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид, и синглетный кислород [30]. Эти реакции в конечном итоге приводят к апоптозу лимфоцитов и кератиноцитов, а также к изменению экспрессии цитокинов, что играет роль в ремоделировании кожи. В одном из исследований сравнили четыре сеанса ALA-ФДТ, проводимых с интервалом 2 недели, с 0,05 %-ной мазью клобетазола пропионата, применяемой раз в сутки в течение 8 недель у 43 пациентов с СЛ [17]. В конце лечения обе группы показали улучшение клинической картины. Методика ALA-ФДТ показала более длительную продолжительность ремиссии и более высокую частоту полного ответа, чем использование только мази клобетазола пропионата.

Лазер

Абляционные и неабляционные лазеры – подходящий и очень эффективный вариант лечения СЛ, главным образом из-за ремоделирования коллагена. В частности, лазеры приводят к неоваскуляризации, неоколлагенезу, эластогенезу и восстановлению трабекулярной архитектуры коллагена, а также уменьшению дегенерации и атрофии эпителия [31]. Абляционные лазеры, такие как CO₂, использовались при рецидивирующих и тяжелых формах СЛ в серии исследований [32–34]. Лечение CO₂-лазером привело к стойкому улучшению симптоматики. Из побочных явлений данной методики была болезненность после процедур. Потенциальные преимущества микроабляционной фракционной радиочастоты (МФР) на трофику эпителия и улучшение симптоматики были оценены у пациентов с СЛ [35]. После 2–3 сеансов МФР большинство участников сообщили об улучшении симптомов, которое сохранялось в течение примерно 11 месяцев после лечения. При гистологическом исследовании концентрация коллагена III типа значительно повышалась. Недавний систематический обзор подтвердил эффективность и безопасность лазеров, особенно фракционных аблятивных лазеров, в качестве дополнения к местным мощным кортикостероидам для лечения рефрактерного СЛ [36].

3.2.4. Инъекционные методы лечения

Стволовые клетки жировой ткани и Prp – терапия

Считается, что стволовые клетки, полученные из жировой ткани (ADSCs), способны ингибировать фиброз и регенерировать поврежденную ткань путем ремоделиро-

вания внеклеточного матрикса, особенно при фиброзных заболеваниях [37]. Кроме того, они проявляют противовоспалительную и иммуномодулирующую активность, обусловленную наличием плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток, эндотелиальных клеток-предшественников, Т-клеток, В-клеток, тучных клеток и резидентных в жировой ткани макрофагов. Богатая тромбоцитами плазма (PRP) содержит тромбоциты, которые высвобождают факторы роста, которые, как предполагается, уменьшают воспаление и способствуют пролиферации мезенхимальных клеток, восстановлению тканей и неоангиогенезу [38]. В РКИ была оценена эффективность и безопасность аутологичной PRP для лечения СЛ у 30 пациентов [39]. Включенные пациенты были рандомизированы для получения либо плацебо (инъекции физиологического раствора) (10 пациентов), либо двух отдельных процедур PRP с интервалом 6 недель (20 пациентов). Не было обнаружено существенных различий между двумя группами исследования по гистологическим и клиническим параметрам исхода, рассмотренным в исследовании.

Недавнее исследование сравнило эффективность местной инъекции очищенной жировой стромальной сосудистой фракции (AD-SVF) по сравнению с очищенной SVF плюс PRP в двух рандомизированных группах пациентов с СЛ [40]. Авторы обнаружили, что как AD-SVF, так и AD-SVF плюс PRP являются безопасными и эффективными регенеративными методами лечения СЛ, особенно на ранних стадиях заболевания. Добавление PRP не повлияло на исход лечения SVF-трансплантата.

2.1. Красный плоский лишай, общие понятия

Красный плоский лишай (КПЛ) – это воспалительный дерматоз с многообразными клиническими проявлениями, с вовлечением в процесс кожи, ее придатков (волосы, ногти) и слизистых оболочек. В настоящее время считается, что КПЛ представляет собой особую реакцию гиперчувствительности замедленного типа в ответ на действие неидентифицированного эпидермального неоантигена. Иницирующим моментом в патогенетической цепи КПЛ является презентация неизвестного антигена цитозольным (с помощью главного комплекса гистосовместимости I типа – МНС I, расположенного на поверхности кератиноцитов базального слоя) и эндосомальным (с помощью МНС II типа, расположенного на поверхности клеток Лангерганса эпидермиса) путями. Оба механизма участвуют в активации CD8⁺ – цитотоксических лимфоцитов. В первом случае идет непосредственное взаимодействие МНС I с Т-клеточным рецептором CD8⁺-лимфоцитов, во втором – взаимодействие МНС II с Т-клеточным рецептором CD4⁺-лимфоцитов и их последующая дифференцировка в Т-хелперы I типа, вырабатывающие ряд цитокинов, в том числе IL-2 и интерферон-γ. Цитокины взаимодействуют только с активированными МНС I CD8⁺-лимфоцитами, индуцируют их пролиферацию и являются дополнительным подтверждающим фактором, запускающим цитотоксические механизмы. Основным механизмом гибели клеток при КПЛ является апоптоз, индуцируемый взаимодействием вырабатываемых CD8⁺-лимфоцитами

цитокинов семейства факторов некроза опухолей, таких как TNF-alpha и FasL, с соответствующими рецепторами на поверхности кератиноцитов. Несмотря на доминирующую роль цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ в патогенезе КПЛ, в составе воспалительного инфильтрата преобладают лимфоциты CD4⁺; CD8⁺-лимфоциты располагаются в эпидермисе и вдоль дермоэпидермального сочленения. [10].

В области вульвы описаны три типа КПЛ – эрозивный, классический и гипертрофический [11, 12].

2.2. Клиническая картина

Основные жалобы женщин с КПЛ вульвы при ранней форме – зуд, жжение, боль, поздней – диспареуния, жжение, стеноз влагалища. Клиническая картина характеризуется сеткой Уикхема, эрозиями, эритемой, рубцами, лихенификацией, отеком вульвы, признаками экстрагенитального вовлечения (например, орального) [13]. Вульвальная / вульвовагинальная ЛП чаще всего поражает женщин в возрасте 50–60 лет [24]. Пораженная группа – в основном в постменопаузе, и о заболевании не сообщалось до полового созревания [25].

Клинические формы КПЛ на женских половых органах в основном эрозивные, папулосквамозные и редко – гипертрофические [58]. Клиническая картина варьируется от тонких белых переплетающихся линейных папул / бляшек в самой мягкой форме до тяжелых эрозий, приводящих к рубцеванию. Классические кожные поражения КПЛ редко встречаются в области гениталий. Области с волосами (лобок и внутренняя поверхность бедер) редко поражаются при КПЛ. На больших половых губах поражения могут быть темно-красными или красновато-коричневыми вместо типичного фиолетового цвета при классической форме кожного КПЛ. Иногда гиперкератотический вариант существует в виде твердых белых папул/бляшек с размытыми границами и утолщенной бугристой поверхностью.

2.3. Гистопатология КПЛ вульвы

Патоморфологические феномены КПЛ включают гиперкератоз, клиновидный гипергранулез, неравномерный «колючий» акантоз, плотный полосовидный лимфоцитарный инфильтрат с вовлечением волосных фолликулов, вовлечение эккринных желез [14].

2.4 Терапия КПЛ

Местная терапия

Для неэрозивных форм эффективны стероиды средней силы, назначаемые раз в сутки. Для эрозивного заболевания необходимы сильные и очень сильные ТГКС [41]. Клобетазола пропионат (предпочтительна мазевая форма) является наиболее часто назначаемым препаратом [42]. Существует схема использования 0,05 %-ного клобетазола пропионата каждый день в течение месяца, затем через день в течение месяца, а затем дважды в неделю в течение месяца. Хотя атрофогенные побочные эффекты местных стероидов нехарактерны для модифицированных слизистых оболочек, распространение на окружающие ткани может вызвать эти эффекты на коже паха и бедер, привести к образованию стрий. Пациенту следует объяснить разумное использование

соответствующих количеств (около одной единицы кончика пальца для вульвы и одной для влагалища) только на пораженные области. Вагинальное применение несет риск язвенного синдрома Кушинга вследствие повышенной абсорбции из-за тонкого эпителия и эффекта окклюзии. Такролимус и циклоспорин могут позже заменить сильные и очень сильные ТГКС, но опыт применения данных препаратов ограничен (особенно циклоспорина [43]. Крем Пимекролимус 1% продемонстрировал эффективность при эрозивном и гипертрофическом КПЛ в серии случаев [44]. При присоединении вторичной дрожжевой инфекции считаются эффективными азолы, но данные препараты могут раздражать эрозированные поверхности.

Системная терапия

Системная терапия используется при неэффективности местного лечения. Системные стероиды, возможно, являются наиболее эффективными препаратами, однако следует избегать длительного применения из-за потенциальных побочных эффектов. Доза 40–60 мг (преднизолон) может использоваться в течение короткого срока для заживления и предотвращения спаек [45]. Метотрексат может быть использован после прекращения приема стероидов, доза 7,5 мг в неделю была исследована в двух научных работах [46, 47]. Циклоспорин в дозе 3 мг/кг в сутки показывает быстрые результаты при эрозивном КПЛ [48]. Сообщалось, что пероральные ретиноиды полезны при эрозивном оральном КПЛ, но пока есть только один отчет о пользе ацитретина 25 мг в день при эрозивном генитальном КПЛ [49]. Доза в зарегистрированном случае была снижена до 25 мг трижды в неделю после достижения существенного улучшения через 6 недель. Талидомид эффективен при эрозивном кожном и оральном КПЛ, а также может быть эффективен при эрозивном КПЛ [50]. Эффективность азатиоприна, циклофосфамида и микофенолата мофетила крайне малоизучена [51]. Дапсон и колхицин являются другими возможными вариантами лечения [50]. Хирургическое вмешательство требуется пациентам, у которых есть рубцы с сужением преддверия влагалища, или пациентам, у которых развиваются жалобы на мочеиспускание в результате облитерации уретры рубцами.

3.1. Псориаз – общие понятия

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках.

Клинические и экспериментальные данные подтверждают основополагающую роль иммунной системы в патогенезе этого заболевания. Несмотря на то что оно считается воспалительной патологией, опосредованной Т-клетками, клетки, которые принадлежат как к адаптивному, так и к врожденному иммунитету, а также к неиммунным клеткам, сильно вовлечены. Таким образом, из первой категории были обнаружены дендритные клетки, НК-клетки и макрофаги, участвующие в патогенезе псориаза наряду с клетками из второй категории, а именно керати-

ноцитами и эндотелиальными клетками. Аутоантигены, которые активируют аутоиммунные реакции при этом заболевании, все еще являются предметом исследований. Например, LL-37, антимикробный пептид (AMP), который продуцируется кератиноцитами при повреждении, был обнаружен сверхэкспрессированным при умеренных и тяжелых формах псориаза. Другим возможным аутоантигеном может быть ADAMTS-подобный белок, продуцируемый поврежденными меланоцитами. Этот аутоантиген может активировать ответ Th17, поддерживая псориатическое состояние.

Антимикробные пептиды (AMP) стимулируют выброс цитокинов и хемокинов, вызывают гибель собственных кератиноцитов, что привлекает некоторое количество клеток врожденного (макрофаги, нейтрофилы) и адаптивного иммунитета (Т-клетки). Происходит также высвобождение некоторого количества собственной ДНК и РНК, что связано с действием AMP. AMP вызывают некроз части клеток из-за высокого положительного заряда и электростатического взаимодействия с отрицательно заряженными клетками млекопитающих. В норме процесс протекает постоянно и не вызывает патологии.

У больных псориазом выявлена аллель HLA-Cw6, имеющая сродство с LL-37. Возможно, именно эти клетки активируются и начинают синтез TNF-α. Возникает самоподдерживающийся процесс: TNF-α стимулирует выброс LL-37 кератиноцитами, активацию DC и CD8⁺-Т-клеток, отвечающих выбросом дополнительных цитокинов и хемокинов, что в результате запускает весь TNF-α / IL-23 / IL-17 / IL-22 – каскад. В этот процесс вовлекаются все остальные участники – макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, формируются инфламмосомы, что приводит к распространению процесса. Таким образом, при псориазе ключевым механизмом является активация адаптивного иммунитета, врожденный иммунитет присоединяется на второй фазе развития патологического состояния.

Генитальный псориаз (в частности, псориаз вульвы) поражает приблизительно 63 % пациентов с псориазом. Поражения половых органов ухудшают психологическое самочувствие и качество жизни пациентов значительно сильнее, чем высыпания экстрагенитальной локализации. Несмотря на высокую распространенность генитального псориаза, почти половина пациентов с поражением половых органов не обсуждают свои симптомы со своим врачом. Отсутствие коммуникации и осведомленности о генитальном псориазе в среде здравоохранения может привести к недиагностированию и недостаточному лечению генитального псориаза, что впоследствии увеличивает риск неадекватного самолечения [15].

3.2. Клиническая картина

Основная жалоба, которую испытывает женщина при псориазе вульвы – это зуд. Клинические проявления представлены эритематозными бляшками красного цвета с четкими границами, нередко встречаются трещины. Зачастую на поверхности бляшек не присутствует типичное для псориаза других локализаций серебристое шелушение, что значительно затрудняет диагностику [13].

3.3. Гистопатология псориаза вульвы

Ранние изменения включают вазодилатацию, отек сосочкового слоя дермы, лейкоцитарную инфильтрацию, которые предшествуют изменениям эпидермиса, компактный гиперкератоз, агранулез, невыраженный акантоз, в нижней части эпидермиса определяются фигуры митозов в базальном слое и спонгиозные скопления лейкоцитов, очаговый паракератоз, иногда скопления нейтрофилов в нижней части мальпигиева слоя (клинически – пустулы Когоя), гиперплазия эпидермиса с равномерным удлинением отростков, наличие в дермальных сосочках резко удлинённых и извитых капилляров и смешанной инфильтрации из нейтрофилов и мононуклеаров.

Поздние изменения включают паракератоз, очаговый ортокератоз, микроабсцессы Мунро, вблизи которых отсутствует зернистый слой, в нижней части мальпигиева слоя – пустулы Когоя, гиперплазия и удлинение эпидермальных отростков и супрапапиллярное истончение эпидермиса. Отростки эпидермиса внизу колбообразно утолщены с наличием мононуклеарной инфильтрации в нижней части эпидермиса. Расширенные, извитые сосуды в сосочках почти всегда достигают истонченного супрапапиллярного эпидермиса и окружены смешанным инфильтратом из нейтрофилов и мононуклеаров, имеются также экстравазаты эритроцитов. Отмечается эпидермотропизм лейкоцитов, особенно в супрапапиллярных зонах [59].

3.4. Терапия псориаза

Местные кортикостероиды низкой и средней потенции рекомендуются в качестве первой линии терапии генитального псориаза [52]. Однако к местным кортикостероидам обычно подходят с большой осторожностью для пациентов с генитальным псориазом из-за уникальной среды гениталий [53]. Тонкая кожа и постоянная окклюзия этой среды приводят к тому, что местные лекарства имеют повышенное проникновение в паховую область, что является особой проблемой для младенцев, которые имеют высокое отношение площади поверхности к массе тела, предрасполагая их к системным побочным эффектам. Слабые ТГКС могут быть недостаточно эффективными, чтобы вызвать клинически значимый ответ у некоторых пациентов [54], и часто используются в сочетании с местной терапией второй линии для получения клинического результата.

Ингибиторы кальциневрина – достаточно эффективные препараты для лечения псориаза генитальной области. Легкое жжение или зуд могут быть связаны с использованием этих методов лечения в чувствительной области паха, но эти симптомы часто поддаются лечению и ограничены по продолжительности [55]. Препараты каменноугольной смолы демонстрируют эффективность как у взрослых, так и у детей с поражениями половых органов и не связаны со значительными побочными эффектами. Аналоги витамина D иногда рекомендуются пациентам с генитальным псориазом, но информации по лечению генитального псориаза данной группой препаратов мало [56]. Таким образом, актуальные ингибиторы кальциневрина, препараты каменноугольной смолы и аналоги витамина D могут быть использованы в качестве терапии второй линии при поражениях псориазом в области половых органов.

Системные методы лечения, такие как дапсон и метотрексат, могут хорошо работать в области половых органов [56].

Биологическая терапия – недавнее исследование показало, что иксекизумаб обладает высокой эффективностью именно при генитальном псориазе, причем быстрое улучшение наблюдается уже через неделю лечения [57]. Этот препарат значительно улучшает клиническую картину в области половых органов, генитальный зуд, сексуальное здоровье и качество жизни и может быть многообещающим решением для пациентов, страдающих рефрактерным к классической терапии генитальным псориазом. Иксекизумаб в настоящее время является единственным лекарственным средством с маркировкой Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA), в которой упоминается генитальный псориаз.

Хорошая гигиена и уменьшение трения являются также важными мерами первой линии для лечения пациентов с генитальным псориазом [52]. Щадящие нещелочные средства рекомендуются для поддержания чистоты гениталий, пациентам следует рекомендовать носить свободную одежду, чтобы избежать кебнеризации и присоединения вторичной инфекции в травмированные области [56]. Пациенты с генитальным псориазом всегда должны использовать смазки при любой сексуальной активности, чтобы избежать обострения генитальных симптомов.

Заключение

В данной статье были рассмотрены три распространенных дерматоза, поражающих область гениталий: склероатрофический лишай, красный плоский лишай и псориаз. Диагностика заболеваний вульвовагинальной области крайне сложна, так как большинство дерматозов имеют схожую симптоматику и лишь незначительные признаки позволяют отличить один дерматоз от другого. Хорошее знание клинической картины (морфологических элементов, феноменов, признаков) и проекция на это знание патоморфологии помогут дерматологам поставить правильный диагноз и приступить к эффективной терапии.

Список литературы / References

- Cooper S. M., Ali I., Baldo M., et al. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1432e5.
- Meyrick Thomas R. H., Ridley C. M., McGibbon D. H., et al. Lichen sclerosis et atrophicus and autoimmunity: a study of 350 women. *Br J Dermatol* 1988; 118: 41e6.
- Birenbaum D. L., Young R. C. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosis. *J Reprod Med* 2007; 52: 28e33.
- Sherman V., McPherson T., Baldo M., et al. The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1031e4.
- Gao X. H., Barnardo M. C., Winsey S., et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosis in the UK: HLA DRB1*12 and its associated DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosis, and HLA DRB1*0301/04 and its associated DRB1*0301/04/DQB1*0201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosis. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 895e9.
- Moyal-Barracco M., & Wendling J. (2014). Vulvar dermatosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28 (7), 946–958. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.005.
- Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. Kirtschig G., Becker K., Günther A., Jasaitiene D., Cooper S., Chi C. C., Kreuter A., Rall K. K., Aberer W., Reichardt S., Casabona F., Powell J., Brackenbury F., Erdmann R., Lazzeri M., Barbagli G., Wojnarowska F. J. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct; 29 (10): e1–43.
- Gibbon K. Kirtschig G., Cooper S., editors. Atopic eczema, lichen simplex and seborrheic dermatitis. *Gynecologic dermatology – symptoms, signs and clinical management*. 2016: 65–69.

9. Selim M.A., Hoang M.P. A histologic review of vulvar inflammatory dermatosis and intraepithelial neoplasm. *Dermatol Clin* 2010; 28: 649e67.
10. Федотова К.Ю., Жукова О.В., Круглова Л.С., Пташинский Р.И. Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 12 (6): 9–20. Fedotova K.Yu., Zhukova O.V., Kruglova L.S., Ptashinsky R.I. Lichen planus: etiology, pathogenesis, clinical forms, histological picture and basic principles of treatment. *Clinical dermatology and venereology*. 2014; 12 (6): 9–20.
11. Chew A., Stefanato C., Savarese I., et al. Clinical patterns of lichen planopilaris in patients with vulvar lichen planus. *Br J Dermatol* 2014; 170: 218–20.
12. Goldstein A., Metz A. Vulvar lichen planus. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 818–23.
13. Woelber L., Prieske K., Mendling W., Schmalfeldt B., Tietz H.J., Jaeger A. Vulvar pruritus – Causes, Diagnosis and Therapeutic Approach. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 116 (8): 126–133. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0126.
14. Day T., Weigner J., Scurry J. Classic and Hypertrophic Vulvar Lichen Planus. *J Low Genit Tract Dis*. 2018; 22 (4): 387–395. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000419.
15. Beck K.M., Yang E.J., Sanchez I.M., Liao W. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018; 8 (4): 509–525. DOI: 10.1007/s13555-018-0257-y.
16. Dalziel K.L., Millard P.R., Wojnarowska F. The treatment of vulvar lichen sclerosis with a very potent topical steroid (clobetasol Propionate 0.05%) cream. *Br. J. Dermatol*. 1991; 124: 461–464. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb00626.x.
17. Shi L., Miao F., Zhang L., Zhang G., Wang P., Ji J., Huang Z., Wang H., Wang X. Comparison of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy and Clobetasol Propionate in Treatment of Vulvar Lichen Sclerosis. *Acta Derm. Venereol*. 2016; 96: 684–688. DOI: 10.2340/00015555-2341.
18. Virgili A., Borghi A., Toni G., Mingheff S., Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosis: Results of efficacy and tolerability. *Br. J. Dermatol*. 2014; 171: 388–396. DOI: 10.1111/bjd.12910.
19. Cattaneo A., De Magnis A., Boffi E., Sonni L., Carli P., Taddei G. L. Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosis. *J. Reprod. Med*. 2003; 48: 444–448.
20. Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosis in a premenarchal girl. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*. 2004; 17: 35–37. DOI: 10.1016/j.jpog.2003.11.013.
21. Goldstein A.T., Creasey A., Pfau R., Phillips D., Burrows L.J. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2011; 64: e99–e104. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.06.011.
22. Funaro D., Lovett A., Leroux N., Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2014; 71: 84–91. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.02.019.
23. Başkan E.B., Turan H., Tunali S., Tokar S.C., Saricaoglu H. Open-label trial of cyclosporine for vulvar lichen sclerosis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2007; 57: 276–278. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.03.006.
24. Fritsch P.O. Retinoids in psoriasis and disorders of keratinization. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1992; 27: S8–S14. DOI: 10.1016/S0190-9622 (08)80253-8.
25. Griffiths C., Ruzman A.N., Majumdar G., Singer R.S., Hamilton T.A., Voorhees J.J. Restoration of Collagen Formation in Photodamaged Human Skin by Tretinoin (Retinoic Acid). *N. Engl. J. Med*. 1993; 329: 530–535. DOI: 10.1056/NEJM199308193290803.
26. Bikowski J.B. Mechanisms of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids. *J. Drugs Dermatol*. 2005; 4: 41–47.
27. Sadownik L.A., Koert E., Maher C., Smith K.B. A Qualitative Exploration of Women's Experiences of Living with Chronic Vulvar Dermatoses. *J. Sex. Med*. 2020; 17: 1740–1750. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.06.016.
28. DiGiovanna J.J. Retinoid chemoprevention in the high-risk patient. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1998; 39: S82–S85. DOI: 10.1016/S0190-9622 (98)70451-7.
29. Virgili A., Corazza M., Bianchi A., Mallica G., Califano A. Open study of topical 0.025% tretinoin in the treatment of vulvar lichen sclerosis. One year of therapy. *J. Reprod. Med*. 1995; 40: 614–618.
30. Prodromidou A., Chatziioannou E., Daskalakis G., Stergios K., Pergialiotis V. Photodynamic Therapy for Vulvar Lichen Sclerosis – A Systematic Review. *J. Low. Genit. Tract Dis*. 2018; 22: 58–65. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000362.
31. Preti M., Vieira-Baptista P., Digesu G.A., Bretschneider C.E., Damaser M., Demirkesen O., Heller D.S., Mangir N., Marchitelli C., Mourad S., et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: An ICS/ISSVD best practice consensus document. *Neurol. Urol. Dyn*. 2019; 38: 1009–1023. DOI: 10.1002/nuu.23931.
32. Peterson C.M., Lane J.E., Ratz J.L. Successful Carbon Dioxide Laser Therapy for Refractory Anogenital Lichen Sclerosis. *Dermatol. Surg*. 2004; 30: 1148–1151. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2004.30343.x.
33. Lee A., Lim A., Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulvar lichen sclerosis. *Australas. J. Dermatol*. 2015; 57: 39–43. DOI: 10.1111/ajd.12305.
34. Balchander D., Nijrjesy P. Fractionated CO2 Laser as Therapy in Recalcitrant Lichen Sclerosis. *J. Low. Genit. Tract Dis*. 2020; 24: 225–228. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000512.
35. Kamilos M.F., Aguiar L.M., Batista V.H., Roa C.L., Aguiar F.N., Soares J.M., Baracat E.C. Microablative fractional radiofrequency as a therapeutic option for vulvar lichen sclerosis: A pilot study. *Clinics*. 2021; 76: e2567. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2567.
36. Li H.O.-Y., Bailey A.M.J., Tan M.G., Dover J.S. Lasers as an adjuvant for vulvar lichen sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2021. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.02.081.
37. Griffin M.M.F., Almadori M.A., Butler P. Use of Lipotransfer in Scleroderma. *Aesthetic Surg. J.* 2017; 37: S33–S37. DOI: 10.1093/asj/sjx067.
38. Abu-Ghname A., Perdanasari A.T., Reece E.M. Principles and Applications of Fat Grafting in Plastic Surgery. *Semin. Plast. Surg*. 2019; 33: 147–154. DOI: 10.1055/s-0039-1693438.
39. Goldstein A.T., Mitchell L., Govind V., Heller D. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2019; 80: 1788–1789. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.060.
40. Tedesco M., Bellei B., Garelli V., Caputo S., Latini A., Giuliani M., Cota C., Chichierchia G., Romani C., Foddai M.L., et al. Adipose tissue stromal vascular fraction and adipose tissue stromal vascular fraction plus platelet-rich plasma grafting: New regenerative perspectives in genital lichen sclerosis. *Dermatol. Ther*. 2020; 33. DOI: 10.1111/dth.14277.
41. Helgesen A.L., Warloe T., Prip A.H., Kirschner R., Peng Q., Tanbo T., et al. Vulvovaginal photodynamic therapy vs. topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015; 173: 1156–62.
42. Neill S.M., Lewis F.M., Tatnall F.M., Cox N.H. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 672–82.
43. Byrd J.A., Davis M.D., Rogers R.S. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus: Response to topical tacrolimus. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 715–20.
44. DE Paola M., DE Piano E., Pisani C. Genital hypertrophic lichen planus successfully treated with topical pimecrolimus. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018; 153: 296–98.
45. Fahy C.M.R., Torgerson R.R., Davis M.D. Lichen planus affecting the female genitalia: A retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77: 1053–1059.
46. Jang N., Fischer G. Treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with methotrexate. *Australas J Dermatol*. 2008; 49: 216–9.
47. Kortekangas-Savolainen O., Kihlholm P. Treatment of vulvovaginal erosive and stenosing lichen planus by surgical dilatation and methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86: 339–43.
48. Ho J., Hantash B. Systematic review of current systemic treatment options for erosive lichen planus. *Expert Rev Dermatol*. 2012; 7: 269–82.
49. Poon F., De Cruz R., Hall A. Acitretin in erosive penile lichen planus. *Australas J Dermatol*. 2017; 58: e87–e90.
50. Petropoulou H., Kontochristopoulos G., Kalogirou O., Panteri I., Zakopoulou N. Effective treatment of erosive lichen planus with thalidomide and topical tacrolimus. *Int J Dermatol*. 2006; 45: 1244–5.
51. Fahy C.M.R., Torgerson R.R., Davis M.D. Lichen planus affecting the female genitalia: A retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77: 1053–1059.
52. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B., Gotlieb A.B., Koo J.Y., Lebwohl M., Lim H.W., van Voorhees A.S., Beutner K.R., Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 451–485. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.03.027.
53. Kivelitch D., Frieder J., Watson I., Paek S.Y., Menter M.A. Pharmacotherapeutic approaches for treating psoriasis in difficult-to-treat areas. *Expert Opin Pharmacother*. 2018; 19: 561–575. DOI: 10.1080/14656566.2018.1448788.
54. Czuczwar P., Stepniak A., Goren A., Wrona W., Paszkowski T., Pawlaczyk M., Piekarska-Myslinska D., Wozniak S., Pietrak A. Genital psoriasis: a hidden multidisciplinary problem – a review of literature. *Ginek Pol*. 2016; 87: 717–721. DOI: 10.5603/GP.2016.0074.
55. Bissonnette R., Nigen S., Bolduc C. Efficacy and tolerability of topical tacrolimus ointment for the treatment of male genital psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2008; 12: 230–234. DOI: 10.2310/7750.2008.07055.
56. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B., Gotlieb A.B., Koo J.Y., Lebwohl M., Lim H.W., van Voorhees A.S., Beutner K.R., Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 451–485. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.03.027.
57. Ryan C., Menter A., Guenther L., Blauvelt A., Bissonnette R., Yang F., Potts Bleakman A. Efficacy and safety of ixekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 3b clinical trial in patients with moderate-to-severe genital psoriasis. *J Sexual Med*. 2018; 15: S6–S7. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.11.031.
58. Job A.M., Kaimal S. Lichen planus hypertrophicus of the vulva – a rare entity. *Int J STD AIDS*. 2017; 28: 1048–50.
59. Венерические болезни и дерматозы аногенитальной области: иллюстрированное руководство для врачей. Д.В. Заславский, А.А. Сыдилов, А.М. Иванов, Р.А. Насыров. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2020. 640 с. ISBN 978–5–9704–5380–3. Venereal diseases and dermatoses of the anogenital region: an illustrated guide for physicians. D.V. Zaslavsky, A.A. Sydikov, A.M. Ivanov, R.A. Nasyrov. M.: GEOTAR-Media, 2020. 640 p. ISBN 978–5–9704–5380–3.

Статья поступила / Received 24.03.22
Получена после рецензирования / Revised 31.03.22
Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Суркичин Сергей Иванович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: surkichinski24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333
Майоров Роман Юрьевич, врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. ORCID: 0000-0003-1911-6743

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

Автор для переписки: Суркичин Сергей Иванович. E-mail: surkichinski24@mail.ru

About authors

Surkichin Sergey I., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatology and Cosmology. E-mail: surkichinski24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333
Mayorov Roman Yu., dermatovenereologist, postgraduate student of Dept of Dermatology and Cosmology. ORCID: 0000-0003-1911-6743

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: Surkichin Sergey I. E-mail: surkichinski24@mail.ru

Для цитирования: Суркичин С.И., Майоров Р.Ю. Обзор наиболее распространенных заболеваний вульвовагинальной области. Медицинский алфавит. 2022; (8): 23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-23-28>.

For citation: Surkichin S.I., Mayorov R.Yu. Overview of most common diseases of vulvovaginal region. *Medical alphabet*. 2022; (8): 23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-23-28>.



Системное лечение среднетяжелых форм акне: патогенетически обоснованный выбор терапии

А. С. Круглова, Н. В. Грязева, А. В. Тамразова

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

РЕЗЮМЕ

В данной статье рассматриваются современные клинические рекомендации по лечению папуло-пустулезной формы акне, описаны продолжительность лечения и критерии эффективности. Также представлена информация о возможных максимальных сроках использования препаратов, в частности системных антибиотиков. Рассмотрены схемы лечения пациентов с использованием системного изотретиноина, описаны нежелательные эффекты и способы борьбы с ними. Представлены результаты наблюдения за 25 пациентами с папуло-пустулезным акне, которым был назначен системный изотретиноин (Сотрет) в дозе 0,5–1,0 мг/кг и последующая поддерживающая терапия топическим препаратом, содержащим адапален (Адаклин). Описан клинический пример пациентки с папуло-пустулезным акне средней степени тяжести.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, средняя степень тяжести, папуло-пустулезная форма, топическая терапия, системный антибиотик, системный изотретиноин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Systemic treatment of moderate forms of acne: Pathogenetically justified choice of therapy

L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, A. V. Tamrazova

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

This article discusses modern guidelines for the treatment of papulo-pustular acne, of moderate severity, describes the duration of treatment and effectiveness criteria. Information is also provided on the possible maximum terms of use of drugs, in particular, systemic antibiotics. The treatment regimens of patients using systemic isotretinoin are considered, undesirable effects and ways to combat them are described. The results of observation of 25 patients with papulo-pustular acne who were prescribed systemic isotretinoin (Sotret) at a dose of 0.5–1.0 mg/kg and subsequent maintenance therapy with a topical drug containing adapalene (Adaclean) are presented. A clinical example of a patient with papulo-pustular acne of moderate severity is given.

KEY WORDS: acne, moderate severity, papulo-pustular form, topical therapy, systemic antibiotic, systemic isotretinoin.

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

Актуальность проблемы

Акне относится к хроническим воспалительным заболеваниям сально-волосного аппарата кожи и характеризуется образованием ретенционных (открытые и закрытые комедоны), воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы), которые зачастую разрешаются с образованием вторичных элементов постакне (поствоспалительная гиперпигментация, рубцы). Акне – одно из наиболее распространенных заболеваний, с которым сталкиваются дерматологи и врачи других смежных специальностей. Несмотря на то что данное заболевание чаще всего наблюдается у подростков, оно нередко наблюдается у взрослых, кроме того, его можно встретить у детей. По различным данным, акне страдают до 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% лиц в возрасте от 25 до 34 лет и 3% лиц в возрасте от 35 до 44 лет. В подростковом возрасте мальчики и девочки болеют акне практически в равных соотношениях, в то время как при поздних акне существенно преобладают женщины. Распространенность акне у женщин взрослого возраста составляет около 12% [1, 2, 3].

Патогенез акне в настоящее время недостаточно ясен и продолжает изучаться. Как правило, фоном для развития акне является себорея, связанная с гиперпродукцией кожного сала и изменением его качественного состава. Триггерным

фактором в возникновении акне чаще становится повышенная чувствительность рецепторов клеток сальных желез к производным тестостерона, так называемая относительная гиперандрогения, реже встречается гиперандрогения в виде абсолютного увеличения количества андрогенов яичникового или надпочечникового происхождения [2, 3].

Ключевыми факторами патогенеза, играющими важную роль в образовании элементов акне, являются фолликулярный гиперкератоз, микробная колонизация бактериями вида *C. acnes*, гиперсекреция кожного сала, сложные воспалительные механизмы, в которых задействованы механизмы врожденного и приобретенного иммунитета. Воспаление при юношеских акне первично и предшествует фолликулярному гиперкератозу, *P. acnes* принимают активное участие в формировании микрокомедонов. При поздних акне последовательность вышеописанных звеньев патогенеза может быть отличной и зависит от этиологии [3].

Согласно современным клиническим рекомендациям лечение акне проводится в зависимости от степени тяжести заболевания и включает системную и наружную терапию. При определении степени тяжести дерматоза учитываются следующие критерии: распространенность, глубина процесса, количество элементов, влияние на психоэмоциональную сфе-

ру, риск формирования рубцов. Выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени акне, однако в настоящее время консенсуса по методу оценки степени тяжести заболевания нет [1, 2].

При средней степени тяжести наружная терапия при необходимости сочетается с системной терапией [2, 3]. При папуло-пустулезном акне легкой и средней степени тяжести показано назначение адапалена в сочетании с бензоил пероксидом (БП) или клиндамицином, при распространенных поражениях в качестве препарата второй линии – адапален в комбинации с системными антибактериальными препаратами, в качестве препарата третьей линии в лечении распространенных поражений при папуло-пустулезном акне – адапален в сочетании с системными антибактериальными препаратами и БП. Азелаиновая кислота назначается в качестве препарата второй линии в лечении папуло-пустулезного акне средней тяжести. В лечении папуло-пустулезного акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести препаратом выбора является системный изотретиноин (СИ), в качестве препаратов второй линии назначается азелаиновая кислота в комбинации с адапаленом и системными антибактериальными препаратами либо системные антибактериальные препараты и азелаиновая кислота. БП применяется в качестве препарата третьей линии в лечении папуло-пустулезного акне тяжелой степени тяжести в комбинации с системными антибактериальными препаратами, второй линии – в лечении папуло-пустулезного акне (легкой и средней степени тяжести). Наружные антибактериальные препараты в виде монотерапии не рекомендованы для лечения папуло-пустулезного акне легкой и средней степени тяжести [1, 3].

При наличии акне, не поддающегося другим видам терапии, акне в сочетании с выраженными психоэмоциональными расстройствами по поводу заболевания, склонности к заживлению акне с образованием рубцов рекомендовано назначение СИ в суточной дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела

Таблица 1
Оценка степени тяжести акне

Степень тяжести	Выраженность клинических симптомов
I	Комедональное акне
II	Папуло-пустулезное акне от легкой до средней степени тяжести
III	Папуло-пустулезное акне тяжелой степени, узловатое акне средней степени тяжести (узлы до 0,5–1,0 см)
IV	Узловатое акне тяжелой степени, конглобатное акне (узлы размером более 1,0 см)

Таблица 2
Шкала общей оценки исследователем (IGA)

Степень	Клинические симптомы
0	Чистая кожа без воспалительных или ретенционных элементов
I	Почти чистая кожа. Единичные ретенционные высыпания и более одного воспалительного элемента
II	Легкая степень тяжести. Тяжелее степени I: несколько ретенционных и воспалительных элементов (только папулы / пустулы, узловые поражения отсутствуют)
III	Средняя степень тяжести. Тяжелее степени II: много ретенционных элементов и множественные воспалительные элементы, но не более одного небольшого узлового элемента
IV	Тяжелая степень тяжести. Тяжелее степени III: много ретенционных и воспалительных элементов, несколько узловых поражений

перорально с увеличением дозы до 1 мг/кг в сутки или до максимально переносимой суточной дозы через месяц терапии. Кумулятивная доза находится в диапазоне 120–150 мг на 1 кг массы тела, длительность лечения составляет 16–24 недели и более, что зависит от тяжести процесса и сроков набора кумулятивной дозы [1, 3, 4].

Всем пациентам, вне зависимости от назначенного лечения, рекомендовано использование специализированной дерматокосметики (бережное очищение, увлажнение) [1, 3].

Оптимальным результатом проведенного лечения могут считаться клиническое излечение (регресс $\geq 90\%$ проявлений от исходного уровня) или клиническая ремиссия (регресс клинических проявлений на 75–90%).

Терапевтический эффект после использования наружных препаратов, содержащих адапален, азелаиновую кислоту, БП, как правило, развивается после 4–8 недель лечения, стойкое улучшение – после 3-месячного курса лечения [3, 5]. Оценка эффективности системной терапии антибиотиками оценивается через 7–10 дней. Отсутствие положительной динамики кожного процесса или клинической ремиссии в течение указанных сроков означает необходимость изменить терапию на ступень выше.

Наиболее дискуссионной темой лечения пациентов с акне является целесообразность применения топических и системных антибиотиков. В современных рекомендациях системные и топические антибиотики в виде монотерапии не рекомендуются к использованию, а при их назначении для профилактики антибиотикорезистентности необходимо назначать БП или адапален. Следует отметить, что терапия системными антибактериальными препаратами не должна превышать 4 недели [1, 3, 6].

Стандартизированной системы оценки степени тяжести не существует, однако на практике и в клинических рекомендациях акне часто классифицируются легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести. Актуальное «Практическое руководство по лечению акне для врачей-клиницистов» (Международный консенсус Глобального альянса, 2018) предлагает новую классификацию с дополнительным выделением очень тяжелой степени тяжести, что имеет практическое значение в выборе тактики ведения пациентов (табл. 1) [7].

Для оценки эффективности проводимой терапии при акне используется шкала IGA, рекомендованная Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) (табл. 2) [8].

Системная антибактериальная терапия долгое время оставалась основой лечения акне и была показана при среднетяжелом и тяжелом течении папуло-пустулезных акне с наличием воспалительных элементов. Имеются доказательства эффективности тетрациклина, доксициклина, миноциклина, триметоприма/сульфаметоксазола (ТМП/СМК), триметоприма, эритромицина, азитромицина, амоксициллина и цефалексина. Применение эритромицина в настоящее время ограничено в связи с большим количеством резистентных штаммов *S. acnes*. Применение тетрациклина также ограничено в связи с низкой эффективностью и плохой переносимостью [1, 3]. Не рекомендуется монотерапия системными антибактериальными препаратами, а также соче-

тание наружных и системных антибактериальных препаратов в связи с риском развития антибиотикорезистентности [3, 6]. Продолжительность системной антибактериальной терапии должна быть ограничена инструкцией по применению препарата при акне, длительные курсы не рекомендуются. Несмотря на то что необходимо ограничить применение системных антибиотиков, есть пациенты, у которых применение альтернативной терапии является неприемлемым, а также которым может требоваться более продолжительная системная антибиотикотерапия, несмотря на применение местных средств. В данных случаях необходимы регулярное наблюдение и оценка необходимости в продолжении антибиотикотерапии с целью сокращения длительности приема до минимально возможной.

На сегодняшний день при рассмотрении вопроса о системной терапии приоритет отдается СИ. Препарат разрешен к применению с 12-летнего возраста. Применение СИ оказалось успешным у большинства пациентов с тяжелыми формами акне и сопровождалось уменьшением продукции кожного сала, количества воспалительных элементов, уменьшением рубцовых изменений. СИ также продемонстрировал эффективность при лечении акне средней степени тяжести, в случаях рефрактерности к другой терапии или быстрого рецидивирования после отмены системной антибиотикотерапии [9, 10]. Системные ретиноиды являются также эффективными терапевтическими средствами при формировании гипертрофических и келоидных рубцов, как следствие разрешения морфологических кожных элементов акне, вне зависимости от степени тяжести заболевания [2, 5].

СИ является высоколипофильным соединением и лучше всасывается при приеме с пищей. Следует инструктировать пациентов о необходимости приема СИ во время еды. Деление суточной дозы на два приема уменьшает вероятность снижения желудочно-кишечной абсорбции, зависимой от внутренних и внешних факторов. В своей практике при массе тела до 50 кг мы рекомендуем прием СИ в один прием вечером. Однако высокая доза СИ в однократном суточном приеме в дозе 60 мг и более обладает менее предсказуемым фармакокинетическим профилем, и распределение в этих случаях суточной дозы на два приема может снизить количество нежелательных реакций, коррелирующих с высокой плазменной концентрацией, отмеченной при приеме один раз в сутки. Необходимо предупреждать пациентов об ограничении приема поливитаминов, БАДов, содержащих витамин А, также следует ограничить употребление в пищу жирной рыбы и икры во избежание развития симптомов передозировки витамина А.

Препарат обладает прямым тератогенным действием, о чем необходимо информировать пациентов и указывать в форме информированного согласия. Обоснование продолжительности срока отказа от беременности после окончания лечения системными ретиноидами: для выведения 99 % изотретиноина из организма необходимо время, равное семи периодам его полураспада, поэтому наступление беременности возможно не ранее, чем через месяц после окончания курса [1, 3, 11]. Побочные эффекты СИ могут отмечаться со стороны кожного покрова и слизистых оболочек, скелетно-мышечной системы, органа зрения, они, как правило, не требуют отмены препарата [3, 11].

У около 10 % пациентов после курса системного ретиноида может отмечаться рецидив. Поэтому вопросы профилактики рецидивов являются актуальными [3, 11]. Так, имеются данные, что у пациентов, получавших СИ в дозе около 1,0 мг/кг в сутки, частота рецидивов и необходимость в повторном применении изотретиноина были ниже, чем среди пациентов, получавших СИ в дозе 0,5 мг/кг в сутки [12]. Аналогично этому частота рецидивов была ниже у пациентов, получивших курсовую дозу 120–150 мг/кг, чем у пациентов, получивших за курс лечения дозу менее 120 мг/кг. Длительность терапии также играет важную роль: по опыту, это не менее 6 месяцев, в большинстве случаев длительность составляет 8–12 месяцев [3, 13]. Последние исследования доказали целесообразность проведения после курса СИ поддерживающей терапии сроком до года [1, 12]. Препаратом выбора для поддерживающей терапии является адапален, альтернативным препаратом – азелаиновая кислота. С целью минимизации антибиотикорезистентности не рекомендуется в качестве поддерживающей терапии применять топические антибактериальные препараты. Если требуется антимикробная терапия, оптимально применять комбинацию адапалена и бензоила пероксида [1, 12].

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 25 пациентов в возрасте от 14 до 25 лет (средний возраст составил $17,4 \pm 2,1$ года) с диагнозом «акне, папуло-пустулезная форма, средняя и тяжелая степень тяжести». Все пациенты ранее получали системный антибактериальный препарат в комбинации с топическим препаратом, содержащим БП или азелаиновую кислоту. Продолжительность терапии антибактериальным препаратом составила 2–4 недели. В течение 2–6 месяцев после окончания терапии у всех пациентов был зарегистрирован рецидив акне. Все пациентам был назначен СИ (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение месяца, далее 1 мг/кг в сутки до достижения кумулятивной дозы 150 мг/кг в сутки. Средняя положительность терапии составила 6–8 месяцев. Далее была назначена поддерживающая терапия топическим препаратом, содержащим адапален (Адапален), ежедневно в течение 6 месяцев.

Для оценки эффективности проводимой терапии была использована шкала IGA (шкала глобальной оценки исследователя тяжести акне), а также ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни).

Результаты исследования

Согласно шкале IGA, 16 (72,7 %) пациентов имели среднюю степень тяжести, 9 (27,3 %) пациентов – тяжелую степень тяжести. Индекс ДИКЖ до терапии соответствовал $16,1 \pm 3,0$ балла.

Спустя месяц от начала терапии у 20 (80,0 %) пациентов наблюдались легкая эритема, подсушивание поверхностных пустул с тенденцией к формированию сухих корочек, единичные папулезные элементы. Пациентами было отмечено, что кожа стала менее жирной.

Через 4 месяца у 25 (100 %) пациентов отсутствовали воспалительные элементы, отмечались единичные поствоспалительные пятна синюшно-красного цвета.

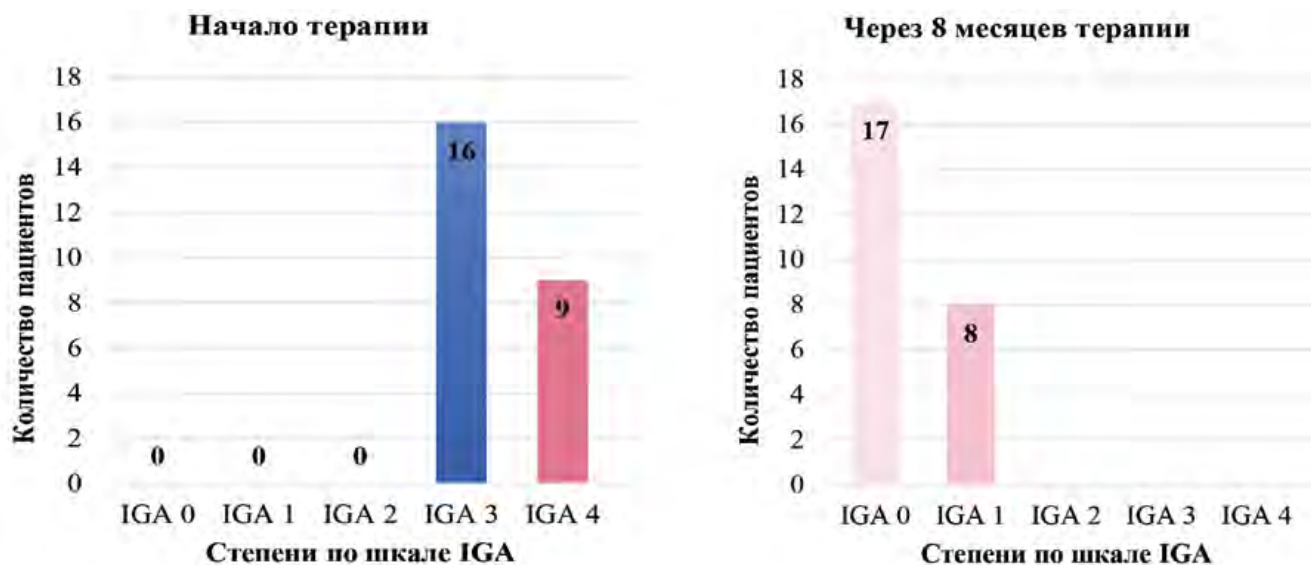


Рисунок 1. Соотношение степени тяжести акне по шкале глобальной оценки исследователя тяжести акне (IGA) и количества пациентов в начале и в конце лечения.



Рисунок 2. Динамика изменения дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) на фоне проводимой терапии.

К 8 месяцам у 25 (100%) пациентов наблюдалась чистая или почти чистая кожа по шкале IGA, присутствовали поствоспалительная гиперпигментация и единичные рубцы. Индекс ДИКЖ соответствовал $4,2 \pm 1,3$ балла, тем самым показав улучшение на 73,9% по сравнению с изначальным уровнем (рис. 1) Доля пациентов, достигнувших за время наблюдения 2-балльного снижения степени по шкале IGA ($n = 25$), составляла 100% (рис. 2).

В процессе лечения отмечались транзиторные побочные эффекты применения СИ в виде хейлита у 100% ($n = 25$) и ретинового дерматита у 20% больных ($n = 5$), которые купировались средствами дерматокосметики. Незначительные отклонения в биохимических показателях крови (не более 10% от нормы) наблюдались у 4 (16%) пациентов. Данные изменения не препятствовали продолжению лечения.

Период наблюдения за пациентами составил год. За все время наблюдения рецидивов не зафиксировано.

Клинический пример

Пациентка Ж., 21 год. Болеет акне в течение 8 лет. Неоднократно получала курсы топической терапии, системные антибактериальные препараты. Диагноз: акне папуло-пустулезное, средней степени тяжести. Учитывая рецидивирующее течение заболевания, отсутствие ремиссии, был назначен СИ (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение месяца, далее 1 мг/кг в сутки до достижения кумулятивной дозы 150 мг/кг в сутки. Далее – длительная поддерживающая терапия топическим препаратом, содержащим адапален (Адаклин), ежедневно в течение 6 месяцев. Наблюдение в течение 12 месяцев показало отсутствие рецидива.

Заключение

На сегодняшний день основные вопросы применения СИ в терапии акне касаются расширения показаний для его применения (акне папуло-пустулезные легкой и средней степени тяжести), дозировок (суточные и 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 СИ. Отсутствие положительной динамики кожного процесса или клинической ремиссии при терапии папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести означает необходимость изменить терапию на ступень выше. В таких случаях практическим врачам следует придерживаться стандартного режима дозирования СИ и длительности приема препарата, что снижает риски рецидива заболевания.

Кроме того, наш клинический опыт наблюдения за пациентами показывает эффективность применения топического ретиноида адапалена после окончания курса СИ в отношении снижения риска рецидива заболевания. При этом целесообразно длительное применение адапалена ежедневно на протяжении 6–12 месяцев.



Рисунок 3. Динамика клинических проявлений до и через 2 месяца после начала терапии.

Список литературы / References

1. Акне вульгарные. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020. 32 с.
Acne vulgaris. Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, 2020. 32 p.
2. Nast A., Dréno B., Bettoli V., Bukvic Mokos Z., et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug; 30 (8): 1261–8.
3. Акне и розацеа. Под редакцией Кругловой Л.С. ГЭОТАР-Медиа. 2021. 207 с.
Acne and rosacea. Edited by Kruglova L.S. GEOTAR-Media. 2021. 207 p.
4. Dréno B., Layton A., Zouboulis C.C., López-Esteban J.L., Zalewska-Janowska A., Bagatin E., Zampeli V.A., Yutskovskaya Y., Harper J.C. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Sep; 27 (9): 1063–70.
5. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl. 1): S1–37.
6. Webster G.F., Graber E.M. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27 (3): 183–187.
7. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May; 74 (5): 945–73.
8. Dreno B. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. B. Dréno, A. Khammari, N. Orain, C. Noray, C. Merial-Kieny. *Dermatology*. 2007. T. 214. No. 1. 46–51.
9. Millikan L.E. Pivotal clinical trials of adapalene in the treatment of acne *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (Suppl 3): 19–22.
10. Holzmam R., Shaker K. Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014; 27 Suppl 1: 3–8.
11. Katsambas A.D., Stefanaki C., Cunliffe W.J. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol*. 2004 Sep-Oct; 22 (5): 439–44.
12. Oon H.H., Wong S.N., Aw D.C.W., Cheong W.K., Goh C.L., Tan H.H. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Jul; 12 (7): 34–50.
13. Круглова Л.С., Талыбова А.М., Грязева Н.В. Эффективность применения системного препарата на основе изотретиноина при различной степени тяжести акне. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018. № 4. С. 53–56.
Kruglova L.S., Talybova A.M., Gryazeva N.V. The effectiveness of the use of a systemic drug based on isotretinoin for various severity of acne. *breast cancer. Medical review*. 2018. No. 4. P. 53–56.

Статья поступила / Received 23.03.22
Получена после рецензирования / Revised 30.03.22
Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. E-mail: kruglovals@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

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

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

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

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

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: kruglovals@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

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

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

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Системное лечение среднетяжелых форм акне: патогенетически обоснованный выбор терапии. *Медицинский алфавит*. 2022; (8): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-29-33>.

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Tamrazova A.V. Systemic treatment of moderate forms of acne: Pathogenetically justified choice of therapy. *Medical alphabet*. 2022; (8): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-29-33>.



УДАРНАЯ ТЕРАПИЯ АКНЕ, МИНИМУМ РЕЦИДИВОВ*

Капсулы 10 мг №30 и 20 мг №30

- ✓ Первая линия терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне согласно международным и Федеральным рекомендациям^{2,3}
- ✓ Помогает обеспечить клиническое выздоровление у 90% пациентов^{1,5-6}
- ✓ Снижает риски возникновения рубцов, улучшая качество жизни пациента¹⁻⁴
- ✓ Международный опыт применения: более 10 лет в США и странах Европы^{2,6-9}



Сотрет изъяны!

Сотрет. МНН: изотретиноин. **Лекарственная форма:** капсулы 10 мг, 20 мг. **Показания к применению:** тяжелые формы акне (узелово-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов), акне, не поддающиеся другим видам терапии. **Противопоказания (Полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата Сотрет):** беременность, период грудного вскармливания; женщины детородного потенциала, если только состояние женщины не удовлетворяет всем критериям Программы по предотвращению беременности; повышенная чувствительность к изотретиноину или другим компонентам препарата Сотрет в анамнезе; аллергия на арахис и сою в анамнезе; печеночная недостаточность; гиповитаминоз А; выраженный гипопаратиреоз; сопутствующая терапия тетрациклинами; детский возраст до 12 лет. **С осторожностью:** депрессия в анамнезе, сахарный диабет, ожирение, нарушение липидного обмена, алкоголизм. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата Сотрет):** внутрь, во время еды один или два раза в день. Лечение изотретиноином следует начинать с дозы 0,5 мг/кг/сутки. У большинства пациентов доза колеблется между 0,5 и 1,0 мг/кг массы тела в сутки. Частота долгосрочной ремиссии и рецидивов тесно связаны с суточной дозой и общей курсовой дозой, но не с длительностью терапии. Курсовая доза, превышающая 120–150 мг/кг (на курс лечения) не обладает существенным дополнительным преимуществом. Продолжительность терапии у конкретных пациентов меняется в зависимости от суточной дозы. Полной ремиссии акне обычно удается добиться за 16–24 недели лечения. **Побочное действие (Полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата Сотрет):** назофарингит, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки носовой полости, повышение активности печеночных трансаминаз, зуд, эритематозная сыпь, дерматит, хейлит, сухость кожи, локализованная экфолиация, сухость кожи, артрит, миалгия, боль в спине, повышение показателя триглицеридов в крови, снижение показателя липопротеидов высокой плотности, увеличение показателя холестерина в крови, увеличение показателя глюкозы в крови, гематурия, протеинурия. **Срок годности (Полная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата Сотрет):** 2 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Сотрет ЛП-000828-120121.**

* Системный изотретиноин входит в рекомендации по лечению акне. В течение 18 месяцев после окончания терапии в дозе 1 мг/кг/сутки отмечен рецидив в 10% случаев¹. 1. Leyden J. et al. The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris. Supplement To The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. Feb. 2014; 1-7. 2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. -5-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинский эксперт, 2016. — 768 с. 3. Nast (2016). European Evidence-based (S3) Guideline for the Treatment of Acne. European Dermatology Forum, 1-56. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Сотрет ЛП-000828-120121. 5. Tan J. K. L. Perspectives on Isotretinoin and the Canadian Consensus Guidelines on Treatment of Acne. Skin Therapy Letter. 2000; 6(2): 1-6. 6. Oprisa C. et al. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. Acta Derm Venereol. 2007; 87(3):246-54. 7. Теремуков Ю.И., Опышаская К.Б. Современные аспекты эффективной терапии акне vulgaris. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014; 5: 51-54. 8. МММюхан и соавт. Опыт применения больших различных форм акне препаратом системного изотретиноина. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 2: 49-56. 9. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/drugsatfda_docs/nda/2014/2-49-56.pdf. **Возможные нежелательные реакции обычно являются дозозависимыми и носят обратимый характер!**

За дополнительной информацией просьба обращаться в Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва

Адрес: 107023, Москва, Электроводская ул., д. 27, стр. 8, офисы 29,30.

Телефон: +7 (495) 234-56-11; факс: +7 (495) 234-56-19; www.sunpharma.com.

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просьба информировать об этом медицинский отдел компании Сан Фарма в России по телефону: +7 (495) 234 56 11 (доб. 4) или по электронной почте: drugsafetyrussia@sunpharma.com



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



ЛЕТНИЙ КОНГРЕСС

ПЛАСТИЧЕСКАЯ,
РЕКОНСТРУКТИВНАЯ
ХИРУРГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
01-03 ИЮНЯ 2022 ГОДА



УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ



ПРОГРАММА ПОДАНА
НА АККРЕДИТАЦИЮ НМО

summercongress.ru

+7 (495) 174-70-07

info@summercongress.ru



КАФЕДРА И КЛИНИКА
ПЛАСТИЧЕСКОЙ И РЕКОНСТРУКТИВНОЙ
ХИРУРГИИ
СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ – ТАВРИЧЕСКИЙ ДВОРЕЦ

Селективное ингибирование JAK1 в лечении atopического дерматита: особенности назначения и опыт применения упадацитиниба

Л. С. Круглова¹, А. В. Миченко^{1,2}, А. Н. Львов^{1,2}, А. А. Хотко³

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

²Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

³ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Терапия среднетяжелого и тяжелого atopического дерматита (АтД) сопряжена с рядом сложностей ввиду склонности заболевания к хроническому рецидивирующему течению, тенденции к развитию в детском и молодом возрасте. Однако арсенал методов системной терапии АтД пополнился новым селективным ингибитором JAK1, подавляющим опосредованное цитокинами воспаление в коже.

Цель. Оценить эффективность, противозудную активность, влияние на качество жизни, уровень тревоги и депрессии и безопасность лечения среднетяжелого и тяжелого АтД упадацитинибом у взрослых пациентов.

Материал и методы. Критериями включения в исследование служили наличие среднетяжелого и тяжелого АтД, возраст старше 18 лет, подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Оценку эффективности производили на основании показателей клинических индексов. Все пациенты получали упадацитиниб (РАНВЭК) 15 мг раз в сутки независимо от приема пищи, топические кортикостероиды (при необходимости) и эмолиенты.

Результаты. Число пациентов с индексом IGA 0 или 1 составило 50%. Динамика максимальной интенсивности кожного зуда по NRS в течение 16 недель терапии составила 56,4%. Доля пациентов с улучшением оценки максимальной выраженности зуда по ЧРШ ≥ 3 баллов на 16-й неделе относительно исходного уровня составила 77,8%. Динамика индекса EASI составила 65,3%, а число пациентов, достигших ответа EASI-50 на 16-й неделе – 83,3%. EASI-75 – 61,1%. Динамика общего индекса SCORAD от исходного значения в течение 16 недель была 76,9%. Индекс ДИЖ снизился на 68,9%. Количество пациентов с HADS менее 7 баллов по шкале тревоги и депрессии составило 88,9%.

Выводы. Таким образом, упадацитиниб демонстрирует высокую эффективность в отношении влияния на высыпания и зуд, благоприятно влияет на качество жизни и психосоматические характеристики пациентов и отличается благоприятным профилем безопасности при лечении среднетяжелого и тяжелого АтД у взрослых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: atopический дерматит, упадацитиниб, селективный ингибитор JAK1.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Selective inhibition of JAK1 in treatment of atopical dermatitis: Prescription features and experience with upadacitinib

L. S. Kruglova¹, A. V. Michenko^{1,2}, A. N. Lvov^{1,2}, A. A. Hotko³

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

²Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

³Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Therapy of moderate-to-severe atopical dermatitis (AD) is associated with a number of difficulties due to the propensity of the disease to a chronic relapsing course, the tendency to develop in childhood and young age. However, a new selective JAK1 inhibitor, which suppresses cytokine-induced inflammation in the skin, has been added to the arsenal of AD systemic therapy.

Objective. To evaluate the efficacy, antipruritic activity, impact on quality of life, levels of anxiety and depression, and safety of upadacitinib treatment of moderate-to-severe AD in adult patients.

Material and methods. The inclusion criteria were the presence of moderate-to-severe AD, age over 18 years, signed informed consent of the patient to participate in the study. Efficacy was assessed based on clinical indices. All patients received upadacitinib (RANVEK) 15 mg once daily with or without food, topical corticosteroids (if needed), and emollients.

Results. The number of patients with an IGA score of 0 or 1 was 50%. The dynamics of the maximum intensity of pruritus according to NRS during 16 weeks of therapy was 56.4%. The proportion of patients with an improvement in the assessment of the maximum severity of itching according to NRS ≥ 3 points at week 16 relative to the baseline was 77.8%. The dynamics of the EASI index in percent was 65.3%, and the number of patients who achieved an EASI-50 response at week 16 was 83.3%. EASI-75 was 61.1%. The dynamics of the overall SCORAD index as a percentage of the initial value for 16 weeks was 76.9%. The DLQI decreased by 68.9%. The number of patients with HADS less than 7 points on a scale of both anxiety and depression was 88.9%.

Conclusions. Thus, upadacitinib demonstrates high efficacy in terms of the effect on rashes and pruritus, favorably affects the quality of life and psychosomatic characteristics of patients, and has a favorable safety profile in the treatment of moderate and severe AD in adults.

KEY WORDS: atopical dermatitis, upadacitinib, selective JAK1 inhibitor.

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

Анализ литературных данных об эффективности и безопасности упадацитиниба

Атопический дерматит (АтД) – часто встречающееся хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, характеризующееся хроническим интенсивным зудом, сухостью и значительным снижением качества

жизни как самого пациента, так и его родственников. Распространенность АтД среди взрослых составляет 2,1–16,0%, до 20,0% детей страдают этим заболеванием кожи, в структуре общей заболеваемости болезнями кожи и подкожной жировой клетчатки на долю atopического дерматита приходится 6,4–13,4% случаев [1–5].

В настоящее время патогенез атопического дерматита рассматривается в контексте подтвержденной роли мутации в гене филагтрина – структурного белка кератиноцитов, играющего ведущую роль в обеспечении барьерной функции эпидермиса: формирование корнифицированного эпителия и компонентов, способствующих гидратации, таких как молочная, пирролидонкарбоксильная и уроганиновая кислоты, а также мочевины («натуральный увлажняющий фактор») [6]. Дефект в гене филагтрина приводит к снижению защитных и барьерных свойств эпидермиса, повышению проницаемости для внешних агрессивных, раздражающих и аллергенных факторов, формированию выраженной сухости кожи ввиду чрезмерного испарения влаги и вторичному воспалению в ответ на воздействие внешних факторов. В свою очередь, в развитие воспалительной реакции в коже при АтД основной вклад вносит активация Т-хелперов второго типа и секреция соответствующих цитокинов (включая, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31).

Основу терапии пациентов с АтД составляет базовый уход за сухой и атопичной кожей, направленный на восполнение компонентов защитной гидролипидной мантии эпидермиса, содержание которых в эпидермисе пациентов с АтД снижено по причине генетически обусловленного нарушения синтеза структурного белка филагтрина [6]. При недостаточном эффекте базового ухода и появлении высыпаний применяют наружную терапию глюкокортикостероидными препаратами либо ингибиторами кальциневрина. В случае среднетяжелого течения атопического дерматита наружное лечение дополняют системными препаратами (глюкокортикостероидные средства, циклоспорин, дупилумаб) и (или) фототерапией [7, 8]. В то же время потребность в поиске новых эффективных и доступных методов лечения среднетяжелых и тяжелых форм сохраняется в силу «склонности» атопического дерматита к хроническому рецидивирующему течению.

Одним из актуальных направлений разработки и внедрения новых методов лечения атопического дерматита является селективное ингибирование янус-киназы. Янус-киназы представляют собой группу внутриклеточных ферментов, включающую JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу 2 (TYK2), которые являются ключевыми компонентами сигнального пути JAK-STAT, передающего сигнал от цитокиновых рецепторов (в том числе секретируемых Th2, например ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31) и приводящего к активации процессов транскрипции. На клеточном уровне активация сигнального пути JAK индуцирует миграцию, дифференциацию, пролиферацию клеток и апоптоз. Следовательно, терапевтическое подавление белков JAK-STAT с помощью низкомолекулярных ингибиторов препятствует функционированию иммунных клеток, подавляя эффекты цитокинов и влияя на функцию иммунных клеток, например, миграцию [9]. Таким образом, ингибиторы JAK оказывают иммуномодулирующее и антипролиферативное действие [10].

Помимо процессов обеспечивающих поддержание гомеостаза, янус-киназы играют ключевую роль в патогенезе ряда иммуноопосредованных заболеваний, включая АтД, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, очаговую алопецию, витилиго и других. Поэтому сигнальный путь JAK (JAK-STAT) был признан перспективной мишенью для терапевтического воздействия и созданные ингибиторы

янус-киназы в настоящее время уже применяются по разным показаниям, в том числе в ревматологии и в дерматологии.

Так, первое поколение JAK-ингибиторов составили тофацитиниб, руколитиниб, барицитиниб и олацитиниб, все они одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) для применения у людей, за исключением олацитиниба [11], который одобрен для применения в ветеринарии для лечения АтД у собак [12]. Препараты второго поколения отличаются большим сродством к определенным изоформам JAK – аброцитиниб и упадацитиниб обычно называют «селективными ингибиторами JAK1», поскольку они обладают большей селективностью в отношении JAK1 по сравнению с другими изоформами. Например, селективность упадацитиниба в отношении JAK1 в 50–70 раз выше, чем в отношении JAK2, и более чем в 100 раз выше, чем в отношении JAK3.

Первым ингибитором янус-киназы, показавшим высокую эффективность при АтД и впоследствии одобренным FDA для лечения АтД, стал упадацитиниб, селективно и обратимо ингибирующий янус-киназу первого типа.

Поскольку АтД чаще встречается в детском и молодом возрасте, важно подчеркнуть, что эффективность и безопасность применения упадацитиниба была подтверждена в крупных исследованиях с участием не только взрослых, но и подростков в возрасте 12 лет и старше [13]. Так, в двух репликативных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы Measure Up 1 и Measure Up 2 принимали участие подростки 12–17 лет и взрослые 18–75 лет с АтД от умеренной до тяжелой степени. Критериями включения служили поражение $\geq 10\%$ кожного покрова, оценка индекса площади и тяжести экземы (EASI) ≥ 16 баллов, ≥ 3 баллов по валидированной глобальной оценке исследователем атопического дерматита [vIGA-AD] и ≥ 4 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) максимальной интенсивности зуда. Пациентов рандомизировали (1:1:1) для приема упадацитиниба в дозе 15, 30 мг или плацебо раз в день в течение 16 недель и стратифицировали по исходной степени тяжести заболевания, географическому региону и возрасту. В Measure Up 1 приняли участие 847 пациентов из 151 клинического центра в 24 странах Европы, Северной и Южной Америки, Океании и Азиатско-Тихоокеанского региона; в исследование Measure Up 2 были включены 836 пациентов из 154 клинических центров в 23 странах Европы, Северной Америки, Океании и Азиатско-Тихоокеанского региона. Спектр зарегистрированных нежелательных явлений на фоне терапии упадацитинибом в разных дозах представлен в *таблице 1*.

В результате исследования было показано, что монотерапия упадацитинибом может быть эффективным вариантом лечения и имеет положительное соотношение пользы и риска у подростков и взрослых с АтД средней и тяжелой степени тяжести.

Отмечается зависимость клинического эффекта от дозы получаемого упадацитиниба. Так, проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы в параллельных группах с ранжированием доз, в которое включили 167 пациентов с АтД средней и тяжелой степени, получавших

Таблица 1

Спектр и частота развития нежелательных явлений на фоне терапии упадацитинибом у подростков и взрослых [13]

Нежелательное явление	Measure Up 1, n = 847			Measure Up 2, n = 836		
	Упадацитиниб, 15 мг/сут. %	Упадацитиниб, 30 мг/сут. %	Плацебо, %	Упадацитиниб, 15 мг/сут. %	Упадацитиниб, 30 мг/сут. %	Плацебо, %
Акне	7	17	2	13	15	2
Инфекции верхних дыхательных путей	9	13	7	7	16	4
Назофарингит	8	12	6	6	6	5
Головная боль	5	7	12	7	7	4
Повышение уровня КФК	6	6	3	3	4	2
Атопический дерматит	3	1	9	3	1	9

7,5, 15 или 30 мг упадацитиниба в сутки перорально либо плацебо в течение 16 недель [14]. На 16-й неделе во всех трех терапевтических группах зарегистрировано значительно более выраженное улучшение по сравнению с плацебо, в то время как упадацитиниб в дозе 30 мг обеспечивал максимальный клинический эффект. У половины пациентов, получавших упадацитиниб в дозе 30 мг, была достигнута полная или почти полная ремиссия по общей оценке исследователя [IGA] и улучшение не менее чем на 90% по шкале EASI на 16-й неделе. Уменьшение признаков и симптомов АтД было показано уже после 1-й недели у получавших упадацитиниб (7,5, 15, 30 мг) со значительным уменьшением зуда и достижением конечных точек по клинической эффективности. Относительно быстрое уменьшение зуда и высыпаний подчеркивается также японскими авторами [15].

Важно подчеркнуть, что исследование профиля безопасности упадацитиниба показало благоприятные результаты. В клиническом исследовании фазы II b с участием 166 рандомизированных участников не зарегистрировано смертельных случаев, зафиксировано 0, 1 и 2 случая тяжелых нежелательных явлений при приеме упадацитиниба в дозе 30, 15 и 7,5 мг соответственно; в группе получавших плацебо зафиксирован 1 случай развития тяжелого нежелательного явления [14]. Наиболее частые нежелательные явления (10% или более в каждой группе лечения), включали инфекции верхних дыхательных путей, возникновение акне и обострение АтД. Однако корреляции между возникновением НЯ и дозы упадацитиниба обнаружено не было, что позволило продолжить дальнейшие исследования упадацитиниба при АтД.

Следует отметить, что описана эффективность упадацитиниба, в том числе при применении его у пациентов, у которых системная терапия преднизолоном, циклоспорином и дупилумабом оказалась недостаточно эффективной [16].

Более того, применение упадацитиниба показало более высокие результаты по сравнению с другими методами системной терапии в сравнительном исследовании разных методов системной терапии среднетяжелого АтД, в котором путем систематического обзора и сетевого метаанализа сопоставляли данные об эффективности и безопасности для обоснования принятия клинических решений [17]. В этом сетевом метаанализе путем систематического анализа литературы отобрали подходящие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), опубликованные до 24 октября 2019 года. Из публикаций по каждому исследованию извлекли и проанализировали следующие данные (отдельно для монотерапии и комбинированной терапии – системной плюс местной противовоспалительной терапии): краткосрочная

(12–16 недель) эффективность (по общей оценке исследователя [IGA] и индексу площади и тяжести экземы [EASI]), исходы по сообщениям пациентов (PRO) и данные по безопасности. РКИ проанализировали в байесовских моделях сетевого метаанализа с фиксированными эффектами и случайными эффектами. Всего было включено 19 РКИ II и III фазы исследования аброцитиниба, барицитиниба, дупилумаба, лебрикизумаба, немоллизумаба, тралокинумаба и упадацитиниба.

В РКИ монотерапии упадацитиниб в дозе 30 мг раз в день имел наивысшую численную эффективность (83,6% достигли $\geq 50\%$ улучшения по шкале EASI), менее эффективными оказались аброцитиниб 200 мг раз в день (74,6%), упадацитиниб 15 мг раз в день (70,5%), дупилумаб 300 мг каждые 2 недели (63,4%) и аброцитиниб 100 мг раз в день (56,7%). Аналогичные тенденции наблюдались и при оценке частоты уменьшения EASI на ≥ 75 и 90% [18].

В рамках исследований Measure Up 1 и 2, по данным проведенного субанализа E. Guttman-Yassky и соавт. (2020–2021), M. R. Arden-Jones и соавт. (2021) и K. Eyerich и соавт. (2021) было показано существенное улучшение оценки пациентом сна, повседневной активности, качества жизни, уменьшения зуда, тревоги и депрессии к 16-й неделе терапии упадацитинибом [19–22]. Анализ объединенных данных (K. Reich и соавт., 2021) исследований Measure Up 1, Measure Up 2 и AD Up продемонстрировал наименьшее негативное влияние АтД на работоспособность и производительность труда пациентов при достижении максимальных клинических результатов терапии (ответ EASI: 90–100) [23].

Таким образом, арсенал методов системной терапии АтД пополнился новым селективным ингибитором JAK1 упадацитинибом, подавляющим опосредованные цитокинами зуд и воспаление в коже. В то же время актуальным остается вопрос изучения влияния терапии упадацитинибом на выраженность зуда, качество жизни и психосоматические характеристики пациентов в реальной клинической практике.

Цель работы: изучить эффективность и безопасность применения упадацитиниба у пациентов с АтД тяжелого и среднетяжелого течения в реальной клинической практике с учетом динамики индексов дерматологического статуса, зуда, качества жизни и психоэмоциональной составляющей.

Материал и методы

Критериями включения в исследование служили наличие среднетяжелого и тяжелого АтД, возраст старше 18 лет, подписанное информированное добровольное согласие

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Диапазон	Значение
Возраст, лет	18–39	24,7 ± 2,4
Женщины, n (%)	–	11 (61,1%)
Длительность заболевания, лет	10–26	15,9 ± 3,9
Аллергические заболевания в анамнезе	–	6 (33,3%)
Пациенты с IGA 4 балла, n (%)	0–4	4 (22,2%)
Индекс EASI (баллы)	0–72	32,6 ± 5,2
Максимальная интенсивность кожного зуда по ЧРШ (баллы)	0–10	7,8 ± 0,7
Индекс SCORAD (баллы)	0–103	59,4 ± 12,6
Индекс ДИКЖ (баллы)	0–30	13,5 ± 4,7
Индекс РОЕМ (баллы)	0–28	19,1 ± 3,4
Индекс HADS (баллы)	0–42	11,8 ± 2,3
Площадь поражения кожи (%)	0–100	47,4 ± 14,1

Таблица 3
Предшествующая терапия

Пациенты, ранее получавшие системную терапию	n = 15 (83,3%)
Кортикостероиды системные	n = 11 (61,1%)
Нестероидные иммуносупрессоры	n = 5 (27,7%)
Азатиоприн	n = 1 (5,6%)
Циклоспорин	n = 7 (38,9%)
Метотрексат	n = 3 (16,7%)
Микофенолат	n = 1 (5,6%)

Таблица 4
Результаты исследования

Параметр	До терапии	16 недель
Пациенты с IGA 0–1 балла, n (%)	–	9 (50%)
Индекс EASI (баллы)	32,6 ± 5,2	11,3 ± 6,1
EASI-50, n (%)	–	15 (83,3%)
EASI-75, n (%)	–	11 (61,1%)
Максимальная интенсивность кожного зуда по ЧРШ (баллы)	7,8 ± 0,7	3,4 ± 0,9
Индекс SCORAD (баллы)	59,4 ± 12,6	13,7 ± 3,6
Индекс ДИКЖ (баллы)	13,5 ± 4,7	4,2 ± 1,8
Индекс РОЕМ (баллы)	19,1 ± 3,4	11,3 ± 2,5
Индекс HADS (баллы)	11,8 ± 2,3	4,9 ± 1,1
Площадь поражения кожи (%)	47,4 ± 14,1	7,7 ± 2,9

Примечание: достоверность при $p \leq 0,01$.

пациента на участие в исследовании. Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 18 пациентов с тяжелым и среднетяжелым атопическим дерматитом. Среди них 11 (61,1%) лиц женского пола и 7 (38,9%) – мужского. Средний возраст пациентов составил $24,7 \pm 2,4$ года. Длительность заболевания в среднем составила $15,9 \pm 3,9$ года (табл. 2).

Большинство пациентов в анамнезе получали системную терапию (табл. 3), однако на протяжении последнего года процесс носил постоянно рецидивирующий характер.

Все пациенты получали уретапин (РАНВЭК) 15 мг раз в сутки независимо от приема пищи, топические кортикостероиды (при необходимости) и эмоленты.

Оценка эффективности проводилась в конечной точке 16 недель с учетом индексов тяжести / распространенности патологического процесса (EASI, SCORAD, IGA), зуда (показатель максимальной интенсивности кожного зуда по ЧРШ [0–10] за истекшие 24 часа), качества жизни (ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни), психоэмоционального состояния (Patient-Oriented Eczema Measure, POEM; the

Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Безопасность оценивали на основании динамического наблюдения, клинического анализа крови, биохимического анализа крови).

Результаты исследования

На фоне терапии уретапином у всех пациентов отмечалась выраженная положительная динамика как в отношении клинических симптомов, так и зуда, что сопровождалось улучшением качества жизни, сна и снижением показателей психоэмоционального статуса (табл. 4). Так, число пациентов с индексом IGA 0 или 1 составило 50%. Динамика максимальной интенсивности кожного зуда по ЧРШ в течение 16 недель терапии составила 56,4%. Доля пациентов с улучшением оценки максимальной интенсивности зуда по ЧРШ ≥ 3 баллов на 16-й неделе относительно исходного уровня составила 77,8%. Динамика индекса EASI составила 65,3%, а число пациентов, достигших ответа EASI-50 на 16-й неделе – 83,3%, EASI-75 – 61,1%. Динамика общего индекса SCORAD от исходного значения в течение 16 недель была 76,9%.

Индекс ДИКЖ позволяет оценить по 30-балльной шкале аспект качества жизни, связанный со здоровьем, при этом значение индекса обратно пропорционально качеству жизни. Было выявлено, что клинически значимое различие по сравнению с показателем до терапии отмечалось у всех пациентов, среднее снижение составило 68,9%.

Индекс РОЕМ – комплексный показатель, позволяющий пациенту самому оценить по 28-балльной шкале частоту симптомов АД (в том числе кожного зуда) и их влияние на качество сна, тяжесть заболевания прямо пропорциональна величине индекса. Анализ показал, что достоверное различие с показателем до терапии отмечалось у всех пациентов, при этом среднее снижение составило 40,8%.

На 16-й неделе терапии уретапином было выявлено статистически значимое улучшение индекса HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии): количество пациентов с HADS менее 7 баллов по шкале и тревоги, и депрессии составило 88,9%.

Наиболее частыми НЯ были назофарингит (11,1%), головная боль (11,1%). Частота развития НЯ (включая перечисленные выше) не превышала частоту, которая была зарегистрирована в клинических плацебо-контролируемых исследованиях.

Клинический пример

Пациентка К., 28 лет. Диагноз «атопический дерматит, тяжелое течение». До терапии: IGA – 4 балла, EASI – 27 баллов, ДИКЖ – 14 баллов, РОЕМ – 17 баллов, HADS – 10 баллов. После терапии: IGA – 1 балл, EASI – 4 балла, ДИКЖ – 4 балла, РОЕМ – 11 баллов, HADS – 4 балла.

Обсуждение

Важно отметить, что в клинической практике многие пациенты со среднетяжелым и тяжелым АД, как правило, сначала получают терапию традиционными системными иммуносупрессантами перед началом таргетной терапии. В то же время следует подчеркнуть отсутствие ограничений при назначении ингибиторов янус-киназ с точки зрения сроков назначения, дозировок препарата и предшествовавшей системной иммуносупрессивной терапии.

Селективное подавление опосредованной цитокинами воспалительной реакции в коже обуславливает более благоприятный профиль безопасности системной терапии среднетяжелого и тяжелого АтД упадациитинибом.

Список литературы / References

1. Хамаганова И.В., Новожилова О.А., Воронцова И.В. Эпидемиология атопического дерматита. Клиническая дерматология и венерология 2017; 14: 21–25.
2. Khamaganova I.V., Novozhilova O.L., Vorontsova I.V. Epidemiology of atopic dermatitis. Clinical Dermatology and Venereology 2017; 14: 21–25.
3. Barbarot S., Auziere S., Gadkari A., Girolomoni G., Puig L., Simpson E.L., et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. Allergy. 2018 Jun; 73 (6): 1284–93.
4. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. Allergy. 2014 Jan; 69 (1): 3–16.
5. Tamagawa-Mineoka R., Kato N. Atopic dermatitis: identification and management of complicating factors. Int J Mol Sci. 2020; 21 (8): 2671.
6. Yamamoto-Hanada K., Yang L., Ishitsuka K., et al. Allergic profiles of mothers and fathers in the Japan Environment and Children's Study (JECS): a nationwide birth cohort study. World Allergy Organ J. 2017; 10 (1): 24.
7. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., et al. Common loss-of-function variants of epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. 2006; 38: 441–6.
8. Rajagopalan M., De A., Godse K., et al. Guidelines on Management of Atopic Dermatitis in India: An Evidence-Based Review and an Expert Consensus. Indian J Dermatol. 2019; 64 (3): 166–181.
9. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Mina-Osorio P. A Systematic Scoping Literature Review of Publications Supporting Treatment Guidelines for Pediatric Atopic Dermatitis in Contrast to Clinical Practice Patterns. Dermatol Ther (Heidelb). 2018; 8 (3): 349–377. DOI: 10.1007/s13555-018-0243-4.
10. Comez I., Yajnanarayana S.P., Wolf A.M., Wolf D. JAK/STAT disruption induces immuno-deficiency: rationale for the development of JAK inhibitors as immunosuppressive drugs. Mol Cell Endocrinol. 2017; 451: 88–96.
11. Cotter D.G., Schairer D., Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors. J Am Acad Dermatol. 2018; 78 (3 Suppl 1): S53–S62.
12. Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. J Am Acad Dermatol. 2017; 76 (4): 736–744.
13. Cosgrove S.B., Wren J.A., Cleaver D.M., et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol. 2013; 24 (6): 587.e142.
14. Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., Papp K.A., Pangan A.L., Blauvelt A., Thaçi D., Chu C.Y., Hong H.C., Kato N., Paller A.S., Calimlim B., Gu Y., Hu X., Liu M., Yang Y., Liu J., Tenorio A.R., Chu A.D., Irvine A.D. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. Lancet. 2021 Jun 5; 397 (10290): 2151–2168.
15. Guttman-Yassky E., Thaçi D., Pangan A.L., et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. Published online November 29, 2019.
16. Nakashima C., Yanagihara S., Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. Allergol Int. 2022 Jan; 71 (1): 40–46.
17. Nguyen J., Chen J.K., Honari G., Pol-Rodriguez M., Ko J.M., Chlou A.S. Bridging to a selective Janus kinase 1 inhibitor in severe atopic dermatitis: An instructive case with upadacitinib. JAAD Case Rep. 2020 Nov 6; 7: 65–67.
18. Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrback K., et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021; 35 (9): 1797–1810.
19. Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrback K., et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021; 35 (9): 1797–1810.
20. Guttman-Yassky E., et al. Oral presentation at EADV 2020, D3T03.4B
21. Guttman-Yassky E., et al. Lancet 2021; 397: 2151–68
22. Arden-Jones M.R., et al. ISAD 2021 (PE-21)
23. Eyreich K., et al. ISAD 2021 (PE-20)
24. Reich K., et al. ISAD 2021 (PE-19)

Статья поступила / Received 23.03.22

Получена после рецензирования / Revised 30.03.22

Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Миченко Анна Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: amichenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2985-5729

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии². E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Львов Андрей Николаевич, д.м.н., проф., рук. отдела аспирантуры и ординатуры, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, г.н.с.². ORCID: 0000-0002-3875-4030

Хотко Алексей Аслангеринович, к.м.н., доцент, зам. гл. врача по медицинской части³. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

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

²Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

³ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Автор для переписки: Анна Валентиновна Миченко, E-mail: amichenko@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Миченко А.В., Львов А.Н., Хотко А.А. Селективное ингибирование JAK1 в лечении атопического дерматита: особенности назначения и опыт применения упадациитиниба. Медицинский алфавит. 2022; (8): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-35-40>.



About authors

Michenko Anna V., PhD Med, associate professor at Dermatovenerology and Cosmetology Dept. E-mail: amichenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2985-5729

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dermatovenerology and Cosmetology Dept¹. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Lvov Andrei N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Postgraduate Studies and Residency, professor at Dermatovenerology and Cosmetology Dept², chief researcher². ORCID: 0000-0002-3875-4030

Hotko Alkes A., PhD Med, associate professor, deputy chief physician³. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

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

²Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

³Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Michenko Anna V., E-mail: amichenko@mail.ru

For citation: Kruglova L.S., Michenko A.V., Lvov A.N., Hotko A.A. Selective inhibition of JAK1 in treatment of atopic dermatitis: prescription features and experience with upadacitinib. Medical alphabet. 2022; (8): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-35-40>.



Пилотное исследование переносимости и безопасности комбинированного препарата, содержащего тербинафина гидрохлорид и эконазола нитрат

А. С. Круглова¹, А. В. Тамразова¹, М. А. Турбовская², А. А. Хотко³

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва

³ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Терапия онихомикозов на сегодняшний день представляет ряд трудностей, а эффект не всегда оправдывает ожидания пациентов.

Цель исследования. Изучить переносимость и безопасность применения препарата Экзилак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат) – лак лекарственный для наружного применения

Методы. В пилотном проспективном моноцентровом открытом исследовании переносимости и безопасности приняли участие 18 добровольцев. Исследование длилось 6 недель и состояло из скрининга и пяти визитов, при каждом посещении были произведены визуальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы обследования.

Результаты. 18 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 34 лет приняли участие в исследовании. Нежелательные явления, связанные с нанесением исследуемого препарата Экзилак® отмечались у 1 (5,56%) добровольца в виде признаков расслоения ногтевой пластины первого пальца. Данное явление связано с механическим повреждением ногтевой пластины при снятии старого слоя исследуемого препарата и было расценено как несерьезное нежелательное явление легкой степени тяжести. Остальные нежелательные явления не имели связи с применением препарата.

Заключение. Комбинированный препарат Экзилак® при ежедневном двукратном использовании в течение 6 недель продемонстрировал высокий уровень переносимости и безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тербинафина гидрохлорид, эконазола нитрат, эффективность, безопасность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pilot study of tolerability and safety of combination product containing terbinafine hydrochloride and econazole nitrate

L. S. Kruglova¹, A. V. Tamrazova¹, M. A. Turbovskaya², A. A. Hotko³

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

³Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Therapy of onychomycosis today presents a number of difficulties, and the effect does not always meet the expectations of patients.

The purpose of the study. To study the tolerability and safety of the use of the drug Exilac (terbinafine hydrochloride + econazole nitrate), medical nail polish for external use.

Methods. Eighteen volunteers participated in a pilot, prospective, monocentre, open-label tolerability and safety study. The study lasted 6 weeks and consisted of screening and five visits, at each visit a visual examination, laboratory and instrumental examination methods were performed.

Results. Eighteen healthy volunteers aged 18 to 34 participated in the study. Adverse events associated with the application of the study drug Exilac were observed in 1 (5.56%) volunteer, in the form of signs of delamination of the nail plate of the 1st finger. This phenomenon is associated with mechanical damage to the nail plate when removing the old layer of the study drug and was regarded as a minor adverse event of mild severity. The remaining adverse events were not related to the use of the drug.

Conclusion. The combined drug Exilac, when used twice daily for 6 weeks, demonstrated a high level of tolerability and safety.

KEY WORDS: terbinafine hydrochloride, econazole nitrate, efficacy, safety.

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

Введение

Онихомикозы занимают лидирующие позиции среди заболеваний дерматологического профиля, так как имеют частоту распространения от 10 до 24 %, что позволяет рассматривать данную патологию как одну из актуальных проблем всемирного здравоохранения [1].

Риск развития грибковых поражений ногтевых пластин наиболее высок в пожилом и старческом возрасте, так у лиц старше 70 лет онихомикозы стоп наблюдаются в 50 % случаев [2]. К заболеваниям, способствующим возникновению онихомикозов, относятся периферические ангиопатии, ожирение, различные варианты деформации стопы, иммунодефицитные состояния, сахарный диабет. В тоже время онихомикозы провоцируют развитие заболеваний, таких как лимфостаз, диабетическая стопа, рожистое воспаление, элевантiaz, что усугубляет состояние уже имеющихся заболеваний [3, 4].

До настоящего времени лечение онихомикозов считалось трудоемким процессом, применялись препараты, имеющие высокую токсичность и низкую эффективность, к тому же терапия микозов кожи и ее придатков является длительным процессом. В настоящее время большое внимание уделяется разработке средств местной терапии онихомикозов, не попадающих в системный кровоток, но при этом обладающих высокой локальной активностью против грибковой инфекции, хорошей переносимостью, минимальным риском развития неблагоприятных реакций и лекарственных взаимодействий.

Среди топических антимикотиков следует уделить особое внимание оригинальному препарату Экзилак® – лак лекарственный, который представлен уникальной комбинацией тербинафина гидрохлорида и эконазола нитрата. Тербинафин и эконазол специфически подавляют биосинтез эргостерола – основного компонента мембран грибковых клеток. При этом тербинафин, действуя на раннем этапе биосинтеза, ингибирует мембранный фермент сквален-эпоксидазу, обеспечивающий конверсию раннего предшественника эргостерола сквалена в ланостерол [5–7]. Тербинафин и эконазол проникают через ороговевшие ткани, при этом их содержание в ногтевой пластинке существенно превышает уровень препаратов в плазме крови. Терапевтический уровень тербинафина в ногтевой пластинке сохраняется после отмены терапии длительностью месяц [8]. Установлена способность тербинафина гидрохлорид подавлять биосинтез тромбоксана A2 и направлять реакции конверсии простагландина H2 в сторону преимущественного образования простагландина E2, таким образом происходит смягчение воспалительную инфильтрации за счет подавления продукции хемокинов [9].

В то же время эконазол ингибирует фермент из семейства цитохрома P450 –ланостерол-14 α -деметилазу, ответственный за образование эргостерола из ланостерола. В конечном итоге происходит снижение продукции эргостерола ассоциированно со снижением его уровня в клеточной мембране клетки гриба, нарушением ее структуры и функциональности (проницаемости) и, как

результат, ингибированием фунгального роста [5, 10, 11]. Дополнительно эконазол обладает антибактериальной активностью в отношении грампозитивных бактерий (MIC: 0,78–25,00 мг/мл) [8].

Тербинафина гидрохлорид активен в отношении дерматофитов, таких как *Trichophyton* (например, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*), *Microsporum* (например, *M. canis*), *Epidermophyton floccosum*, а также дрожжевых грибов рода *Candida* (например, *C. albicans*) и *Pityrosporum*. В низких концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической [12].

Эконазол активен против дерматофитов, дрожжевых и плесневых грибов: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum gypseum*, *Candida albicans*, *Torulopsis*, *Rhodotorula*, *Malassezia furfur*, *Epidermophyton floccosum*, *Pityrosporum orbiculare*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Scopulariopsis brevicaulis*. Эффективен в отношении грибов, резистентных к другим антимикотикам [13].

В исследовании *in vitro* проводилось изучение потенциальных взаимодействий тербинафина с азолами в отношении пяти клинических изолятов *Scedosporium prolificans*. В результате установлено наличие синергистических взаимодействий тербинафина со всеми тремя азолами в отношении всех тест-штаммов гриба [14]. J. Zhang и соавт. в исследованиях *in vitro* на 18 клинических изолятах *Fonsecaea monophora* показали, что в комбинации с итраконазолом тербинафин оказывает синергическое действие в отношении 67 % (12) тест-штаммов и 22 % (4) – аддитивные эффекты. [15] F. Barchiesi и соавт. провели исследования *in vitro* по выявлению потенциальных взаимодействий тербинафина, амфотерицина В, флуконазола и итраконазола в отношении *Candida albicans*, выделенных из ротовой полости пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Синергия препаратов, определяемая как частичная ингибиторная концентрация, отмечалась между тербинафином и амфотерицином В, тербинафином и флуконазолом и тербинафином и итраконазолом. Явление антагонизма тербинафина не выявлено ни с одним из противогрибковых препаратов [16].

В условиях появления резистентных форм грибковых инфекций назначение препаратов, содержащих в своем составе несколько антимикотиков, является перспективным направлением в топической терапии онихомикозов, а возможность применения комбинированного препарата повышает приверженность к терапии [17–19]. Немаловажным фактом является то, что при лечении грибковых заболеваний ногтей в условиях повышенной кормобидности терапия должна быть не только эффективной, но и безопасной.

Цель исследования

Изучить переносимость и безопасность применения препарата Экзилак® (тербинафина гидрохлорид + эконазола нитрат) – лак лекарственный для наружного применения (АО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург, Россия).

Методы

Дизайн исследования

Исследование было пилотным проспективным мониторинговым открытым для изучения переносимости и безопасности с участием здоровых добровольцев.

Продолжительность участия каждого субъекта в исследовании составляла 50–62 дня от момента начала визита – 0 (скрининг) до окончания визита – 6 (контрольный визит), включая скрининг от 2 до 7 дней, применение исследуемого препарата в течение 42 ± 3 дня и контрольный визит (телефонный контакт с субъектом) для выявления НЯ через 7 ± 3 дня после последнего применения исследуемого препарата. В исследование было включено 18 здоровых добровольцев.

В течение скринингового визита были выполнены опрос добровольца исследования, сбор анамнеза жизни и фармакотерапевтического анамнеза за последние 30 дней, до визита скрининга выполнены осмотр, физикальное исследование, ЭКГ-обследование (в 12 отведениях), предусмотренное лабораторное исследование – клинический анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобин, гематокрит, лейкоцитарная формула, СОЭ), биохимический анализ крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, общий белок) и общий анализ мочи с микроскопией осадка. Для женщин в репродуктивном периоде проводился тест на беременность. В период скрининга для всех субъектов выполнялся анализ крови на ВИЧ, сифилис и гепатиты В и С.

Осмотр и контроль витальных функций были предусмотрены на каждом последующем визите субъекта исследования в исследовательский центр. На визитах В1–В5 была предусмотрена оценка локальных изменений ногтевых пластин и окружающих кожных покровов с помощью оценочных шкал локальных изменений ногтевых пластин и окружающих кожных покровов. Также на визитах В2–В5 субъекту исследования было предложено заполнить опросник субъективной оценки локальных изменений ногтевых пластин и окружающих кожных покровов при использовании исследуемого препарата. В течение визита В1, который включал в себя 24-часовое наблюдение в условиях стационара, было выполнено мониторирование АД, пульса, ЧДД, субъект регулярно осматривался исследователем с целью выявления системных и локальных нежелательных явлений, выполнены повторное лабораторное (анализ крови клинический, биохимический, анализ мочи общий) и ЭКГ-исследование.

На заключительном визите дополнительно были выполнены ЭКГ-исследование, лабораторные исследования крови и мочи. Для выявления и оценки проявлений переносимости исследуемого препарата субъекта просили постоянно заполнять дневник участника.

Для подтверждения соблюдения использования исследуемого препарата проводилось взвешивание флакона с препаратом до начала его использования и после первого нанесения препарата на ногтевые пластины. Вычисленный вес индивидуальной дозы в дальнейшем использовался при подсчете комплаенса. Комплаенс подсчитывался как отношение фактически израсходованного исследуемого препарата к назначенному к применению.

Критерии включения

- Возраст от 18 до 45 лет включительно.
- Наличие подписанного информированного согласия.
- Верифицирован диагноз «здоров», исследователь подтвердил отсутствие патологии со стороны органов и систем, предварительно проведенные стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования не выявили наличия каких-либо заболеваний. Подтверждено отсутствие дерматологической патологии, а также состояний ногтевых пластин и кожи, которые могут повлиять на интерпретацию изменений в зоне нанесения препарата.
- Все добровольцы-мужчины и добровольцы-женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом соблюдают высокоэффективную контрацепцию, подтвердили готовность придерживаться избранного метода контрацепции на протяжении всего исследования, а также в течение 30 дней после его окончания.

Критерии неключения

- Известная гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата.
- Симптомы любого заболевания и прием каких-либо лекарственных средств в течение 30 дней перед первым нанесением исследуемого препарата.
- Наличие загара, гипер- или гипопигментации, рубцов либо татуировок в зоне предполагаемого нанесения препарата, темный цвет кожи, препятствующий общепринятой оценке локальных нежелательных явлений.
- Беременность или лактация.
- Участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней перед первым нанесением исследуемого препарата или параллельно с настоящим исследованием.
- Наличие наркотической и (или) алкогольной зависимости.
- Планирование пребывания в стационаре в период проведения исследования.
- Невозможность либо неспособность соответствовать требованиям протокола, в том числе по физическим, психическим или социальным причинам, по мнению исследователя.
- Режим работы или учебы, который с высокой вероятностью не позволит добровольцу завершить участие в исследовании и (или) соблюдать график визитов.

Критерии исключения

- Появление причин или возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности участника

Таблица 1
Характеристика участников исследования

Показатели		Количество	Процент от популяции безопасности
Пол	Мужской	8	44,4
	Женский	10	55,6
Перенесенные заболевания	Да	9	50,0
	Нет	9	50,0
Травмы, операции	Не было	17	94,4
	Операции – внематочная беременность	1	5,6
Аллергологический анамнез	Неотягощен	18	100,0
Перенесенные заболевания кожных покровов и мягких тканей	Не было	18	100,0
Фармакотерапевтический анамнез	Лекарственные препараты не принимает	18	100,0

исследования, например серьезные нежелательные явления (СНЯ), беременность или НЯ, возникновение которых делает невозможным дальнейшее применение исследуемого препарата у данного добровольца.

- Развитие у субъекта исследования заболеваний, описанных в критериях не включения; необходимость применения препаратов, не разрешенных протоколом исследования.
- Несоблюдение субъектом исследования правил участия в исследовании.
- Некомплаентность субъекта исследования.
- Иные причины, возникшие в ходе исследования и препятствующие проведению исследования согласно протоколу.

Проведение исследования одобрено Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (Выписка из протокола № 66 заседания Совета по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации от 9 июля 2013 г.).

Исследование проводилось в ООО «Медицинский Центр Пробиотек» с 25 апреля по 18 июля 2014 года и состояло из скрининга и пяти визитов (в первые сутки использования исследуемого препарата, через 3, 14, 28 или 42 дня).

В ходе исследования добровольцы наносили исследуемый препарат тонким слоем на ногтевые пластины первого, второго и третьего пальцев обеих стоп два раза в день, утром и вечером, с интервалом 12 часов после завершения гигиенических процедур и высыхания обрабатываемых пальцев. Исследуемый препарат применялся ежедневно два раза в день на протяжении 42 дней.

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования было определение доли участников с выявленными нежелательными явлениями, связанными с нанесением исследуемого препарата в первые сутки использования, через 3, 14, 28 и 42 дня.

Методы регистрации исходов

Оценка эффективности терапии осуществлялась во время каждого из пяти визитов посредством визуального осмотра пациента, исследованием лабораторных и инструментальных показателей, а также фиксации данных из опросника субъективной оценки локальных изменений ногтевых пластин и окружающих кожных покровов при использовании исследуемого препарата и дневника участника. Ввод данных и статистический анализ проводились с использованием пакета компьютерного программного обеспечения SPSS Statistics 19.0.

Результаты исследования

На этапе скрининга было отобрано 18 здоровых добровольцев (8 мужского и 10 женского пола) в возрасте от 18 до 34 лет. Характеристика участников исследования представлена в *таблице 1*. Все 18 участников, первоначально включенных в исследование, получили исследуемые препараты в соответствии со схемой исследования и завершили исследование полностью в соответствии с утвержденным протоколом.

В ходе проведенного исследования нежелательные явления, связанные с нанесением исследуемого препарата Экзилак, отмечались у 1 (5,56%) добровольца, у которого в углу ногтевой пластины первого пальца обнаружены признаки расслоения, угол ногтя имел белесоватый цвет. Данный участок ногтевой пластинки подвергся ранее механическому повреждению при снятии старого слоя исследуемого препарата, что расценено исследователем как несерьезное нежелательное явление легкой степени тяжести. Показатели физического осмотра были в пределах нормы у всех субъектов популяции безопасности на скрининге и на заключительном визите. Все остальные НЯ не имели связи с нанесением исследуемого препарата. Смертельных случаев, серьезных или значительных нежелательных явлений при проведении исследования выявлено не было. Таким образом, доля добровольцев с выявленными нежелательными явлениями, связанными с нанесением исследуемого препарата, составила 5,56%. В качестве интервальной оценки для доли использовали точные 95%-ные доверительные интервалы (ДИ), вычисляемые по методу Клоппера – Пирсона. 95%-ные ДИ составили 0,14–27,29%.

Заключение

Онихомикозы (грибковые поражения ногтей) относятся к распространенным грибковым заболеваниям. По данным эпидемиологических исследований, распространенность данной патологии составляет приблизительно 5% в общемировой популяции [1]. Однако данные по распространенности разнятся в различных популяциях. Так, для западных стран этот показатель варьирует от 2–3 до 13% [2, 3]. Одним из самых крупных эпидемиологических исследований является исследование «Ахиллес», в ходе которого было обследовано более 19 тысяч человек в Бельгии, Чехии, Германии, Венгрии, Англии, Люксембурге, Греции [4]. Согласно результатам данного исследования распространенность онихомикоза

по обращаемости к врачу составила 22 %, а к дерматологу – 30 %. Факторами риска развития онихомикозов являются периферические ангиопатии, ожирение, различные деформации стопы, сахарный диабет [4]. Как правило, поражение ногтей при онихомикозе является вторичным и возникает после инфицирования кожи, окружающей ноготь [5]. Выделяют два основных источника заражения – семейный и общественный. Именно общественный источник является причиной высокой распространенности онихомикозов в организованных и профессиональных коллективах. Таким образом, пациент, страдающий грибковыми поражениями ногтей, является источником распространения инфекции как в семье, так и местах общего пользования.

Наряду с высокой медицинской значимостью грибковые инфекции ногтей обладают выраженным негативным влиянием на качество жизни пациента и социальную адаптацию. Поэтому задачей системы здравоохранения является скорейшая и полная элиминация возбудителя из ногтей и кожи пациентов. Возбудителей онихомикозов принято делить на три группы: дерматофиты, дрожжевые грибы рода *Candida* и плесневые грибы – не дерматофиты. На долю дерматофитов приходится около 80–90 % случаев, по данным российских исследований [6], и около 74 %, по данным европейского исследования «Ахиллес» [4]. Основными представителями дерматофитов при онихомикозах являются *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes* var. *Interdigitale*, встречающиеся в соотношении 4:1 [4]. Необходимо отметить, что именно руброфития кожных покровов характеризуется семейной передачей, отличается длительностью протекания, резистентностью к терапии. Поражения ногтей, вызванные *Candida spp.*, встречаются у 5–10 % больных и могут составлять до 40 % случаев онихомикоза на руках. Грибы-недерматофиты (*Aspergillus spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Scytalidium spp.*, и некоторые другие), согласно исследованию «Ахиллес», являются причиной 10–15 % случаев онихомикозов [4].

Учитывая этиологическую гетерогенность онихомикозов, методы диагностики приобретают решающее значение с точки зрения определения стратегии терапии. Однако основой диагностики онихомикозов в России остается микроскопическое исследование, выделение культуры возбудителя практически нигде не используется, а если используется, то процент положительных культур не превышает 36 %. Использование современных технологий позволяет увеличить данный показатель до 60 %. Однако и такой показатель означает, что у каждого второго или третьего пациента этиология остается неясной [7, 10].

Таким образом, этиологическая гетерогенность онихомикозов наряду с неэффективными диагностическими подходами может являться причиной неэффективности противогрибковых средств с ограниченным спектром действия. В связи с этим разработка и применение комбинированных противогрибковых препаратов являются первостепенной задачей.

Препарат Экзиллак® (тербинафина гидрохлорид + эконазол нитрат) – лак лекарственный для наружного применения (АО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург, Россия) является комбинированным препаратом с противогрибковыми компонентами с отличающимися механизмами действия, что позволяет преодолеть резистентность, минимизировать вероятность вторичной бактериальной инфекции и уменьшить затраты на лечение. При нанесении лака на поверхность ногтя создается высокая концентрация действующего вещества, оказывающего фунгицидный эффект на возбудителя. В отличие от других противогрибковых лаков, в состав Экзиллак входит пропиленгликоль, который обеспечивает глубокое проникновение активных компонентов препарата в ногтевую пластину и ногтевое ложе. [20]

Тербинафин – противогрибковое средство для перорального и местного применения. Тербинафина гидрохлорид – синтетическое производное аллиламина, белый или почти белый мелкокристаллический порошок, легко растворимый в метаноле и метилхлориде, растворимый в этаноле, малорастворимый в воде [21]. Обладает широким спектром действия в отношении грибов, вызывающих заболевания кожи, волос и ногтей. В низких концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых и некоторых диморфных грибов. Активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической. Тербинафин специфически подавляет ранний этап биосинтеза стерина в клетке гриба. Это ведет к дефициту эргостерина и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450.

Эконазол – противогрибковое средство для местного применения [8], производное имидазола. Оказывает местное противогрибковое (фунгицидное или фунгистатическое в зависимости от концентрации) и антибактериальное (бактерицидное) действие. Тормозит биосинтез эргостерола и других стеролов, регулирующих проницаемость клеточной стенки грибов. Ингибирует биосинтез триглицеридов и фосфолипидов грибов. Кроме того, нарушает окислительную и перекисную активность ферментов, что приводит к созданию токсических внутриклеточных концентраций перекиси водорода (может вызвать повреждение субклеточных органелл) и клеточному некрозу. Обладает широким спектром действия. Эконазола нитрат активен (как *in vitro*, так и по результатам клинических исследований при лечении ряда инфекций) в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов: дерматофиты – *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, а также *Candida albicans*, *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare*) и *Corynebacterium minutissimum* и некоторых грамположительных бактерий (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*).

Данное исследование проведено с целью оценки переносимости и безопасности комбинированного препарата Экзилак® у здоровых добровольцев.

Выводы

Комбинированный препарат Экзилак® (тербинафина гидрохлорид и эконазола нитрат) при ежедневном двукратном использовании в течение 6 недель продемонстрировал высокий уровень переносимости и безопасности.

Список литературы / References

- Murray S.C., Dawber R.P. Onychomycosis of toenails: orthopaedic and podiatric considerations. *Australas J Dermatol.* 2002; 43: 105–112.
- Heikkilä H., Stubbs S. The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br J Dermatol.* 1995; 133: 699–701.
- Elewski B.E., Charif M.A. Prevalence of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in northeastern Ohio for other conditions. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 1172–1173.
- Roseeuw D. Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 1999; 12: Suppl 1: 6–9.
- Сергеев А.Ю. Современные представления о патогенезе онихомикозов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2000; 1: 101–110.
- Сергеев А.Ю. Modern ideas about the pathogenesis of onychomycosis. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2000; 1: 101–110.
- Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Этиологический подход к лечению онихомикозов. *Вестн. Дерматол. Венерол.* 1998; 2: 68–71.
- Сергеев А.Ю. Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов. М.: Гэотар-Медицина. 2000: 71–73.
- Сергеев А.Ю. Guidelines for the laboratory diagnosis of onychomycosis. Moscow: Geotar-Medicine. 2000: 71–73.
- Эконазол (Econazole): инструкция, применение и формула. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_158.htm.
- Эконазол (Econazole): инструкция, применение и формула. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_158.htm.
- Cohen A.D., Medvedovsky E., Shalev R., Biton A., Chetov T., Naimor S., Shai A., Vardy D.A. An Independent Comparison Of Terbinafine And Itraconazole In The Treatment Of Toenail Onychomycosis. *J Dermatolog Treat.* 2003 Dec; 14 (4): 237–42.
- Achten G., Wanet R.J. Onychomycosis in the laboratory. *Mykosen.* 1978; 21: 125–127.
- Тербинафин (Terbinafine): инструкция, применение и формула. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1475.htm
- Тербинафин (Terbinafine): instruction, application and formula. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1475.htm
- US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for Lamisil at Continuous Spray (terbinafine hydrochloride) liquid (July 2011). <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=5fc76055-bafd-4ee7-9d66-fe76f502060f>.
- US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for Econazole nitrate cream [Physicians Total Care, Inc.] (July 2011). <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=050155b7-e8fe-4eee-9516-716399f559f6>.
- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в ред. федеральных законов от 27.07.2010 № 192-ФЗ, от 11.10.2010 № 271-ФЗ, от 29.11.2010 № 313-ФЗ.
- Federal Law of April 12, 2010 No. 61-FZ "On the Circulation of Medicines", as amended, federal laws dated July 27, 2010 No. 192-FZ, dated October 11, 2010 No. 271-FZ, dated November 29, 2010 No. 313-FZ.
- Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012.
- Guidelines for conducting clinical trials of drugs. Ed. A.N. Mironov. Moscow: Grif & Co., 2012.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013.
- Guidelines for the examination of medicines. Moscow: Grif & Co., 2013.
- Grigoriu D., Grigoriu A. Double-blind comparison of the efficacy, toleration and safety of tioconazole base 1% and econazole nitrate 1% creams in the treatment of patients with fungal infections of the skin or erythrasma. *Dermatologica.* 1983; 166 Suppl 1: 8–13.
- Elewski B.E., Ghannoum M.A., Mayser P., Gupta A.K., Korting H.C., Shouey R.J. et al. Efficacy, safety and tolerability of topical terbinafine nail solution in patients with mild-to-moderate toenail onychomycosis: results from three randomized studies using double-blind vehicle-controlled and open-label active-controlled design. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2011; Dec 2011 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04373.x.
- Smith E.B., Stein L.F., Fivenson D.P., Atillasoy E.S. Clinical trial: the safety of terbinafine in patients over the age of 60 years: a multicenter trial in onychomycosis of the feet. *Int J Dermatol.* 2000 Nov; 39 (11): 861–4. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2000.00087-2.x. PMID: 11123452.
- Nair A.B., Sammeta S.M., Kim H.D., Chakraborty B., Friden P.M., Murthy S.N. Alteration of the Diffusional Barrier Property Of The Nail Leads To Greater Terbinafine Drug Loading And Permeation. *Int J Pharm.* 2009 Jun 22; 375 (1–2): 22–7.
- Тербинафин (Terbinafine): инструкция, применение и формула. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1475.htm
- Тербинафин (Terbinafine): instruction, application and formula. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1475.htm

Статья поступила / Received 23.03.22

Получена после рецензирования / Revised 30.03.22

Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Тамразова Анаит Вардановна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: anaiftamrazova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4672-697X

Турбовская Маргарита Александровна, студентка VI курса «Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского»². E-mail: mturbovskaia@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4349-0727

Хотко Алес Асланчериевич, к.м.н., доцент, зам. гл. врача по медицинской части³. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва

³ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Тамразова А.В., Турбовская М.А., Хотко А.А. Пилотное исследование переносимости и безопасности комбинированного препарата, содержащего тербинафина гидрохлорид и эконазола нитрат. *Медицинский алфавит.* 2022; (8): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-41-46>.

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Tamrazova Anahit V., resident of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: anaiftamrazova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4672-697X

Turbovskaia Margarita A., 6th year student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine². E-mail: mturbovskaia@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4349-0727

Hofko Alkes A., PhD Med, associate professor, deputy chief physician³. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

³Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

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

For citation: Kruglova L.S., Tamrazova A.V., Turbovskaia M.A., Hofko A.A. Pilot study of tolerability and safety of combination product containing terbinafine hydrochloride and econazole nitrate. *Medical alphabet.* 2022; (8): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-41-46>.



ЭКЗИЛАК®

Тербинафин + Эконазол

НОВИНКА

ИННОВАЦИОННЫЙ¹ ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ ЛАК



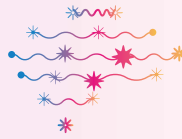
СИНЕРГИЯ ДВУХ МОЛЕКУЛ



УНИКАЛЬНАЯ
КОМБИНАЦИЯ²



ДВА АКТИВНЫХ
КОМПОНЕНТА



УДОБСТВО
НАНЕСЕНИЯ



ГЛУБОКОЕ
ПРОНИКНОВЕНИЕ³



199106, Россия, г. Санкт-Петербург, 24 линия В. О., д. 27 А
www.vertex.spb.ru

Реклама

1. Патент № 2601896. Копатько С. А. КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОГТЕЙ. – 2016.
2. Единственный лекарственный лак для ногтей с комбинацией
тербинафин + эконазол по данным ГРЛС на 01 декабря 2021 г.
3. Nair A. B. et al. Alteration of the diffusional barrier property of the nail leads
to greater terbinafine drug loading and permeation //International journal
of pharmaceuticals. – 2009. – Т. 375. – №. 1-2. – С. 22-27.

Телефон горячей линии:
8-800-2000-305

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Выбор первого препарата генно-инженерной терапии: преимущества гуселькумаба

Л. С. Круглова, Е. А. Шатохина, А. С. Полонская, А. Ю. Сырысева

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

РЕЗЮМЕ

При выборе первого препарата генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) учитываются фенотип псориаза, диагностированный ПсА или предикторы его развития, наличие коморбидной патологии, противопоказания, режим дозирования, скорость наступления эффекта и «выживаемость». С появлением новых классов препаратов ГИБТ сформировалась концепция «лечения до достижения цели», в соответствии с которой отмечается важность достижения чистой или почти чистой кожи как цели терапии псориаза, так как исследования показали, что достижение чистой или почти чистой кожи (PASI 90, 100) коррелирует с более высокими показателями качества жизни, связанного со здоровьем. Концепция сводится к длительному назначению высокоэффективных и безопасных средств (методов) терапии, имеющих высокий уровень доказательности в медицине (А, В). Эволюция ГИБТ привела к появлению нового класса анти-ИЛ-23 препаратов. В статье представлены данные клинических исследований об эффективности и безопасности применения блокатора интерлейкина-23 гуселькумаба. Представлены собственные клинические случаи с обсуждением сделанного выбора в пользу гуселькумаба в качестве первого генно-инженерного препарата.

Выводы. Данные клинических исследований о высокой эффективности, «выживаемости» и безопасности гуселькумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом, в том числе с коморбидной патологией, позволяют рассматривать его в качестве стартовой терапии с применением генно-инженерных препаратов. Данные собственных результатов наблюдения позволяют сделать вывод о высокой эффективности гуселькумаба при псориазе гладкой кожи, а также при поражении волосистой части головы, аногенитальной области, при вовлечении в процесс ногтевых пластин, что обосновывает его назначение в качестве первого препарата ГИБТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, ИЛ-23, гуселькумаб, эффективность, безопасность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of first drug of genetically engineered therapy: Benefits of guselcumab

L. S. Kruglova, E. A. Shatokhina, A. S. Polonskaya, A. Yu. Stryseva

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

When choosing the first drug for genetically engineered biological therapy (GEBT), the following are taken into account: the psoriasis phenotype, diagnosed PsA or predictors of its development, the presence of comorbid pathology, contraindications, dosing regimen, the rate of onset of the effect, and the 'survival rate'. With the advent of new classes of GEBT-drugs, the concept of 'treat to target' has been formed, in accordance with which the importance of achieving clear or almost clear skin as a goal of psoriasis therapy has been noted, since studies have shown that achieving clear or almost clear skin (PASI 90, 100) correlates with higher indicators of health-related quality of life. The concept is reduced to the long-term prescription of highly effective and safe therapies (methods) with a high level of evidence in medicine (A, B). The evolution of GIBT has led to the emergence of a new class of anti-IL-23 drugs. The article presents data from clinical studies on the efficacy and safety of the use of the interleukin-23 blocker guselcumab. Own clinical cases are presented with a discussion of the choice made in favor of guselcumab as the first genetically engineered drug. **Conclusions.** Data from clinical trials on the high efficacy, 'survival rate' and safety of guselcumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis allows, including those with comorbid pathology, to consider it as a starting therapy using genetically engineered drugs. The data of our own results of observation allow us to conclude that guselcumab is highly effective in psoriasis of smooth skin, as well as in lesions of the scalp, anogenital area, with involvement of the nail plates in the process, which justifies its appointment as the first GIBT drug.

KEY WORDS: psoriasis, genetically engineered biological therapy, IL-23, guselcumab, efficacy, safety.

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

Актуальность проблемы

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и ассоциацией с коморбидной патологией [1]. Псориаз – один из самых распространенных дерматозов на планете: по статистике, заболеваемость псориазом в мире варьируется от 0,6 до 4,8% [1]. Известно, что в развитии данного дерматоза важную роль играют нарушения функций иммунной, эндокринной, нервной систем, а также наследственность. Провоцирующими факторами могут

быть психоэмоциональные факторы, инфекции, злоупотребление алкоголем, прием ряда лекарственных средств. Описаны порядка 10 генов (PSORS), наличие которых предрасполагает к развитию заболевания [1].

В 2014 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний, а в сопроводительном отчете ВОЗ за 2016 год подчеркивается необходимость лучшего понимания данной патологии. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи. По данным государственной статистики, в Российской

Федерации распространенность псориаза в 2018 году составила 242,4 заболевания, а заболеваемость – 66,5 на 100 тысяч человек. Распространенность псориаза выше в развитых странах по сравнению со странами с низким доходом. Увеличение случаев псориаза характеризуется повышением частоты случаев торпидных форм, резистентных к традиционной терапии, а также увеличением доли тяжелого псориаза, приводящего к значительному снижению качества жизни и ассоциации с коморбидной патологией [2].

На сегодняшний день активно изучается взаимосвязь системного воспаления при псориазе и коморбидности. До начала 80-х годов XX века псориаз рассматривали исключительно как дерматоз, характеризующийся избыточной пролиферацией кератиноцитов. Позднее была доказана положительная роль иммуносупрессии на динамику псориаза и его стали рассматривать как системное иммуноопосредованное заболевание [3]. В дальнейшем была открыта ключевая роль Th17-лимфоцитов, ИЛ-23 – сигнального пути и ИЛ-17A в патогенезе псориаза и псориатического артрита, что привело к пониманию наличия системного воспалительного процесса, управляемого цитокинами [4]. Так, современная модель псориаза учитывает генетическую составляющую, которая при воздействии триггерных факторов реализуется типичными кожными проявлениями, при этом возможны наличие различных генотипических вариантов псориаза и ассоциация с коморбидной патологией. При псориазе отмечается активация генов, кодирующих рецептор интерлейкина-23 (ИЛ-23R), интерлейкина-12 (ИЛ-12R), кластер генов ИЛ-4 – ИЛ-13, белок 313 (ZNF313), *CDKAL1*, *PTPN22*, *TNFAIP3* и *ERAP1* [5]. Многие из вышеперечисленных генов играют роль в контроле и модификации иммунного ответа, который является ключевым фактором в развитии не только псориаза, но и других иммуноопосредованных заболеваний. Например, кластеры генов ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-4 – ИЛ-13 связаны с дифференцировкой Т-хелперов, клеточными иммунными реакциями и развитием таких аутоиммунных заболеваний, как псориатический артрит, болезнь Бехтерева – Штрюмпелля – Мари, болезнь Крона [5]. Ассоциированный с псориазом ген *TNFAIP3*, который участвует в передаче сигнала через транскрипционный фактор NFκB, также является фактором риска при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и сахарном диабете 1-го типа [6].

Среди коморбидностей псориаза наиболее часто встречаются метаболические нарушения (метаболический синдром – 30–40%, сахарный диабет II типа – 12%), псориатический артрит (27–35%), сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия – 20–25%), патология гепатобилиарной системы (до 50%), язвенно-некротические поражения желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника и болезнь Крона – 2–4%), а также функциональные и органические расстройства ЦНС (депрессивные состояния – 15–18%) [7, 8]. Связующим звеном при наличии псориаза и коморбидной патологии рассматривается модель системного воспаления и ангиопатии [9, 10].

Причины развития псориаза сложны и определяются в первую очередь aberrантным иммунным ответом в коже, модифицируемым генетической восприимчивостью и различными стимулами (стресс, травма кожи, инфекция и прием препаратов) [1]. Псориаз является управляемым цитокинами заболеванием. Установлено, что выраженная пролиферация Т-лимфоцитов предшествует повышенной пролиферации кератиноцитов и акантозу, однако последующая миграция Т-клеток из дермы в эпидермис связана с гиперпролиферацией кератиноцитов [1, 11]. Дальнейшие доказательства важности интраэпидермальных Т-клеток были получены путем демонстрации того, что антитела к VLA-1 рецептору экспрессируются исключительно на интраэпидермальных Т-клетках [11, 12]. Иммуноопосредованные воспалительные реакции, связанные с псориазом, не ограничены только кожей и часто сопровождаются поражением суставов (псориатический артрит, ПсА) и обуславливают растущее число сопутствующих коморбидных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания, в том числе инсульт, метаболический синдром (ожирение, гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет), хронические заболевания почек, заболевания органов ЖКТ, аффективные расстройства и злокачественные новообразования [11, 12].

Наиболее часто при псориазе гладкой кожи встречается псориатический артрит – до 40% случаев [13]. Спектр локализаций воспаления при ПсА довольно велик – от осевого или периферического артрита до синовиального воспаления смежных мягких тканей, энтезита, остеоитов, формирования тяжелых форм остеолиза, в ряде случаев эти симптомы сочетаются друг с другом [13]. В настоящее время в клинических рекомендациях по тактике ведения пациентов с псориазом рекомендуется проводить активный диагностический поиск ранних признаков ПсА при осмотре каждого пациента. Если ПсА уже диагностирован, выбор терапевтических мероприятий основывается на возможности влиять не только на кожные симптомы, но и суставной синдром [14].

Арсенал методов, применяемых для лечения псориаза, включает местные и системные препараты, а также методы физиотерапии. Выбор метода лечения зависит прежде всего от тяжести псориатического процесса, локализации поражения, значимых сопутствующих заболеваний (коморбидностей), эффективности предыдущих методов и предпочтений пациента [15]. Согласно действующим в Российской Федерации клиническим рекомендациям РОДВК [Клинические рекомендации. Псориаз. 2020. Доступно на сайте <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866>. Дата обращения: 23.07.2020], генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) применяются:

- при среднетяжелом и тяжелом псориазе;
- в случаях, если системные иммуносупрессоры или фототерапия оказываются недостаточно эффективными либо у пациента развивается непереносимость или имеются противопоказания к их применению;
- при наличии псориатического артрита;
- при обострении после использования системных базисных противовоспалительных препаратов менее чем через 3 месяца.

В то же время становится очевидным, что в ряде клинических ситуаций ГИБП следует рассматривать в первую линию терапии, так как возможность управлять системным воспалением, обеспечиваемая препаратами генно-инженерной биологической терапии, позволяет не только контролировать системный воспалительный процесс, но и улучшать прогноз течения псориаза. Так на советах экспертов неоднократно обсуждались вопросы портрета пациента, которому показана терапия ГИБП как первая линия лечения. Показания к назначению ГИБП при псориазе согласно проекту междисциплинарных рекомендаций (2018) [16]:

- средняя и тяжелая степень тяжести псориаза (BSA > 10 или PASI > 10 и ДИКЖ > 10) при отсутствии клинического эффекта системных БПВП и методов фототерапии в течение ≥ 3 месяцев либо при непереносимости или наличии противопоказаний к их применению;
- проблемная локализация резистентных к терапии псориазных высыпаний, наличие сопутствующего активного прогрессирующего ПсА;
- сопутствующий активный прогрессирующий ПсА;
- тяжелая степень псориазной ониходистрофии;
- развитие рецидива псориаза в течение 3 месяцев после отмены БПВП или фототерапии;
- предикторы ПсА, факторы риска ПсА у пациентов с псориазом.

На сегодняшний день в РФ зарегистрированы четыре класса ГИБП по показаниям «бляшечный (вульгарный) псориаз»: ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО- α), ингибиторы интерлейкина-17 (ИЛ-17), ингибитор интерлейкинов-12, -23 (ИЛ-12 / 23), ингибитор интерлейкина-23 (ИЛ-23) [17]. Генно-инженерные биологические препараты представляют собой производимые генно-модифицированными организмами рекомбинантные белки, основой терапевтического действия которых является блокирование эффекторных сигналов на разных уровнях, в том числе на уровне системы цитокинов. При псориазе применяются ГИБП, блокирующие определенные цитокины, участвующие в патогенезе заболевания. Первые синтезированные препараты относились к классу блокаторов ФНО- α . В дальнейшем появились препараты с более таргетным воздействием (анти-ИЛ-17, анти-ИЛ-12 / 23, анти-ИЛ-23) [18]. Все препараты ГИБТ высокоэффективны (хотя отличаются по количеству пациентов, достигающих PASI 90 и PASI 100), безопасность имеет определенную класс-специфичность (противопоказания) [19].

При выборе первого препарата ГИБТ учитываются фенотип псориаза, диагностированный ПсА или предикторы его развития, наличие коморбидной патологии, противопоказания, режим дозирования, скорость наступления эффекта и «выживаемость» ГИБТ [20]. С появлением новых классов ГИБП сформировалась концепция «лечения до достижения цели», в соответствии с которой отмечается важность достижения чистой или почти чистой кожи как цели терапии псориаза, так как исследования показали, что достижение чистой или почти чистой кожи (PASI 90, 100) коррелирует с более высокими показателями качества

жизни, связанного со здоровьем [21, 22]. Концепция сводится к длительному назначению высокоэффективных и безопасных средств (методов) терапии, имеющих высокий уровень доказательности в медицине (А, В) [23]. Терапевтическая стратегия предполагает достижение ремиссии либо минимальной активности патологического процесса и ее максимальную пролонгацию. Препараты, используемые для реализации терапии до достижения цели, должны оказывать таргетное действие в организме, демонстрировать устойчивость терапии при длительном применении, определяемую следующими факторами: высокая клиническая эффективность в долгосрочной перспективе; приемлемая безопасность; низкая иммуногенность; высокая приверженность терапии [24].

В свете данной концепции представители нового класса блокаторов ИЛ-23 являются теми препаратами, с помощью которых становится возможным достижение полного и почти полного очищения кожи у подавляющего большинства пациентов [22, 25]. Представитель нового класса ГИБП гуселькумаб – это моноклональное человеческое антитело типа IgG1 λ , которое селективно связывается с белком интерлейкина-23 с высокой специфичностью и аффинностью. ИЛ-23 – это регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, миграцию и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток (например, Th-17) и незрелых субпопуляций иммунных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22, участвующих в воспалительном каскаде. В исследованиях *in vivo* было показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку этих цитокинов. В присутствии ИЛ-23 повышается выживаемость Th-17-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 и родственные ему цитокины. Кроме того, ИЛ-23 вызывает фенотипические и функциональные изменения Т-регуляторных клеток, способствующих повышению продукции воспалительных цитокинов: интерферона- γ , ФНО- α , ИЛ-17А и ИЛ-22. Поэтому ИЛ-23 считается ключевым цитокином в патогенезе псориаза. Это подтверждается его высоким содержанием как в сыворотке крови, так и в коже из псориазных очагов. В исследованиях *in vitro* было показано, что гуселькумаб подавляет биологическую активность ИЛ-23 путем блокирования его взаимодействия с рецептором ИЛ-23 на поверхности клеток с последующим прерыванием опосредованных ИЛ-23 сигнальных, активирующих и цитокиновых каскадов. Клинические эффекты гуселькумаба при бляшечном псориазе связаны с блокадой сигнального пути ИЛ-23 [26].

Клинический случай 1

Пациент Н. 1986 года рождения считает себя больным с 2017 года, когда впервые отметил появление высыпаний на коже. Амбулаторно получал наружное лечение в объеме – кератолитические средства, топические глюкокортикостероиды, кальципотриол с временным положительным эффектом. В 2018 году было отмечено распространение кожного патологического процесса с дальнейшим снижением эффективности проводимой наружной терапии. Семейный анамнез отягощен – дед по материнской линии страдал псориазом. Настоящее обострение – май 2021 года.

Консультирован ревматологом 11.05.21. Диагноз «псориазический полиартрит средней степени активности (DAS28 3.23), дигитальная форма. Дактилит 4-го пальца правой стопы. Энтезиты пяточных областей, грудинно-ключичного сустава справа. Коморбидная патология: гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, избыточная масса тела».

При осмотре: на коже волосистой части головы (затылочная и лобная области), лица, туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности предплечий, локтевых суставов) и нижних конечностей (разгибательные поверхности коленных суставов, передние поверхности голеней) – множественные инфильтрированные бляшки насыщенно-красного цвета, на поверхности элементов – интенсивное мелкопластинчатое шелушение серебристо-белого цвета, присутствует ободок Пильнова. Псориазическая триада положительная, воспроизводится в полном объеме. Поражение ногтевых пластин кистей и стоп.

В связи с тяжестью кожного процесса, поражением «трудных» для терапии локализаций, постоянно прогрессирующим течением, диагностированным ПсА, наличием коморбидной патологии пациенту был назначен гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой с последующими введениями один раз каждые 8 недель.

Уже после первой инъекции отмечалась выраженная положительная динамика, которая в дальнейшем нарастала. После трех инъекций гуселькумаба отмечался полный регресс высыпаний – новых высыпаний нет, на месте разрешившихся элементов пятна вторичной гиперпигментации, отсутствие шелушения, достижение PASI 100, значительное улучшение состояния ногтевых пластин – NAPSI снизился на более чем 75% (рис. 1–3). Пациент отметил полное отсутствие влияния заболевания на повседневное функционирование (ДИКЖ 0 баллов). Также пациент отметил выраженную положительную динамику со стороны суставного синдрома – купирование боли и клинических симптомов ПсА.



Рисунок 1. Пациент Н. до начала терапии (BSA 30%; PASI 19,9; DLQI 15).

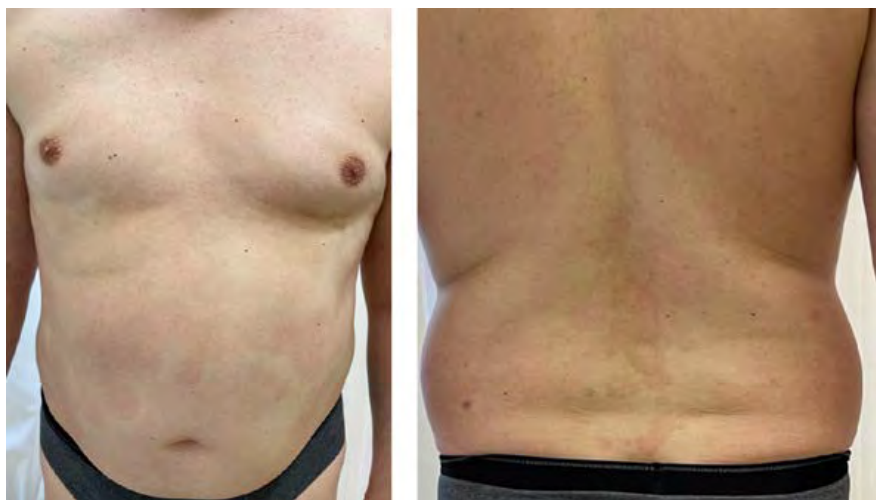


Рисунок 2. Пациент Н. на фоне терапии гуселькумабом (три инъекции) (BSA 0%; PASI 0; DLQI 0).

Клинический случай 2

Пациент О. 1984 года рождения болен в течение 10 лет. Лечился амбулаторно топическими глюкокортикостероидами с временным положительным эффектом. Течение кожного патологического процесса – волнообразное с обострениями в осенне-зимний период и ремиссиями летом. Настоящее обострение длится около 5 месяцев. Получал стационарное лечение в янва-

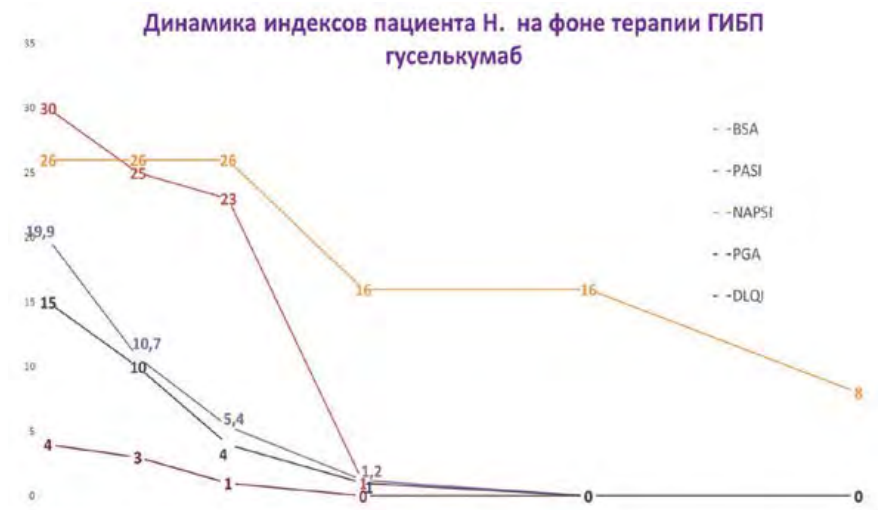


Рисунок 3. Динамика индексов тяжести псориаза и качества жизни.



Рисунок 4. Пациент О. до лечения (BSA 44%; PASI 23,7; DLQI 21).



Рисунок 5. Пациент О. после трех инъекций препарата гуселькумаб (BSA 0; PASI 0; DLQI 0).

ре-феврале 2021 года, во время которого получал системное лечение: таблетки метотрексата (15 мг) плюс таблетки фолиевой кислоты. Отмечалась положительная динамика, однако без достижения полной ремиссии. Через 3 недели после выписки – постепенное ухудшение кожного процесса, в связи с чем обратился на прием к дерматовенерологу.

При осмотре: на коже волосистой части головы (затылочная область), лица, туловища (грудь, спина, живот), аногенитальной области, верхних конечностей (разгибательные поверхности локтевых суставов) и нижних конечностей (разгибательные поверхности коленных суставов, задние поверхности бедер) – об-

ширные инфильтрированные бляшки насыщенно-красного цвета с четкими границами. На поверхности морфологических элементов интенсивное мелкопластинчатое шелушение серебристо-белого цвета, присутствует ободок Пильнова. Псориазическая триада положительная и воспроизводится в полном объеме. В связи с тяжестью кожного процесса, поражением «трудных» для терапии локализаций, постоянно прогрессирующим течением, пациенту был назначен гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой с последующими введениями один раз каждые 8 недель.

После трех инъекций гуселькумаба отмечалась выраженная положительная динамика – полный регресс высыпаний, на месте разрешившихся элементов пятна вторичной гиперпигментации, шелушение и инфильтрация отсутствуют, достижение PASI 100.

Динамика индексов пациента О. на фоне терапии ГИБП гуселькумаб

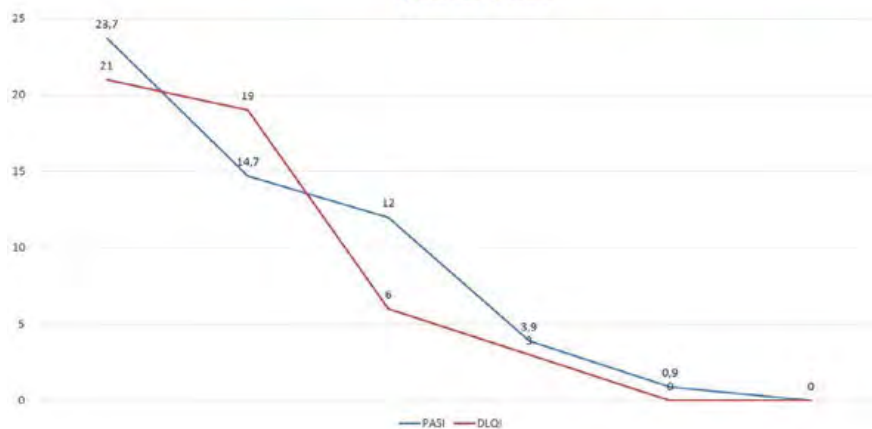


Рисунок 6. Динамика индексов PASI и ДИКЖ.

Обсуждение результатов

По данным клинических исследований, гуселькумаб обладает рядом преимуществ – более высокой эффективностью в сравнении с ингибиторами ФНО- α , секукинумабом и устекинумабом, долгосрочным устойчивым ответом на терапию, благоприятным профилем безопасности и минимальной иммуногенностью [27]. И что немаловажно, препарат эффективен при следующих фенотипах: бляшечный псориаз; псориаз волосистой части головы; ладонно-подошвенный псориаз; псориагическая ониходистрофия [26]. Противопоказания к назначению гуселькумаба: тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); возраст до 18 лет [26]. Применение при беременности и кормлении грудью: способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии гуселькумабом и на протяжении как минимум 12 недель после ее отмены. Данные о применении гуселькумаба у беременных женщин отсутствуют [26]. Доза и интервал введения – 100 мг подкожно в виде инъекции, вторая инъекция проводится через 4 недели после первой, в дальнейшем – один раз каждые 8 недель.

Применение препарата гуселькумаб позволяет достичь полного (PASI 100), почти полного (PASI 90) очищения и PASI 75 уже к 16-й неделе от начала терапии у 37,4, 73,3 и 91,2 % пациентов соответственно с последующим нарастанием доли пациентов с (PASI 100, 90, 75 к 24-й неделе до 44,4, 80,2 и 71,2 % соответственно и удержанием достигнутых показателей эффективности в течение 4 лет на уровне 55,7 % (49,1 % на 52-й неделе), 82,2 % (79,7 % на 52-й неделе), 94,1 % (93,8 % на 52-й неделе) терапии соответственно [28, 29]. Гуселькумаб продемонстрировал превосходящую эффективность у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом в сравнении с адалимумабом и устекинумабом, в том числе у больных с недостаточным ответом на терапию данными препаратами. В исследованиях III фазы (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) было показано, что гуселькумаб превосходит адалимумаб на 16-й и 24-й неделях по количеству пациентов, достигших очищения кожи на 75, 90 и 100 % (PASI 75, 90, 100 соответственно), а также по влиянию на долю пациентов, достигших полного или почти полного очищения кожи при использовании показателя Investigator Global Assessment (IGA), равного 0 или 1 баллу (IGA 0/1) [30]. Соответствующие показатели PASI 90 на 16-й неделе были достигнуты на гуселькумабе у 73,3 % по сравнению с 49,7 % пациентов из группы адалимумаба в VOYAGE 1 и 70,0 % по сравнению с 46,8 % пациентов из группы адалимумаба в VOYAGE 2 ($p < 0,001$ в обоих случаях) [28, 31].

В клинической практике одним из основных показателей эффективности применения ГИБП является «выживаемость» терапии. Применение гуселькумаба обеспечивает длительный и стойкий эффект. Так, достижение PASI 90 и PASI 100 на 1-м, 2-м, 3-м и 4-м годах терапии составляет 80,6, 83,3, 84,0, 84,3 % и 49,7, 51,8, 51,8, 57,1 % соответственно [32].

Еще одним актуальным вопросом является лечение псориаза проблемных локализаций (псориаз волосистой части головы, ладонно-подошвенный псориаз, инверсный, псориагическая ониходистрофия), что обусловлено торпидным течением, сложностями в выборе тактики ведения и выраженным отрицательным влиянием на качество жизни. Гуселькумаб достоверно превосходит адалимумаб в терапии «проблемного псориаза», демонстрируя устойчивый результат в течение года наблюдения [28, 29].

В прямом сравнительном исследовании эффективности и безопасности препаратов гуселькумаб и секукинумаб у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом было показано преимущество гуселькумаба в сравнении с секукинумабом в отношении доли пациентов, достигших PASI 90 к 48-й неделе терапии – 84,5 и 70,0 % пациентов соответственно ($p < 0,001$) [33].

С целью оценки сравнительной эффективности и безопасности гуселькумаба, по сравнению с другими ГИБП в индукционном периоде (10–16 недель), были проведены систематический обзор и сетевой метаанализ [34]. Согласно результатам анализа 45 РКИ с включением 24515 пациентов, гуселькумаб превосходит в эффективности адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, апремиласт, устекинумаб, тилдракизумаб и секукинумаб; препарат имеет благоприятное соотношение пользы и риска по сравнению с другими разрешенными к применению лекарственными средствами для лечения тяжелого и среднетяжелого псориаза. Следует отметить, что эффективность препарата не зависит от веса тела пациента [35].

Эффект «ускользания» или вторичная неэффективность ГИБП определяет смену тактики ведения пациентов, в том числе переключение на другой генно-инженерный препарат. В клинической практике это довольно сложная задача, которая прежде всего касается выбора последующего препарата. Решение может быть достигнуто, например, при переключении на ГИБП с иным механизмом действия. В исследованиях VOYAGE 1 и 2 у 73 % пациентов, не достигших ответа на фоне 48-недельной терапии адалимумабом, отмечалось достижение ответа PASI 90 после переключения на терапию гуселькумабом. [36] В исследовании NAVIGATE прирост эффективности у пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб при переключении их на терапию гуселькумабом составил 27 % ($p < 0,001$) при оценке доли пациентов, достигших PASI 90 к 52-й неделе терапии [35, 37]. Таким образом, данные клинических исследований позволяют рекомендовать гуселькумаб в качестве препарата выбора при эффекте «ускользания» или недостаточной эффективности блокаторов ИФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-12 / 23.

Гуселькумаб характеризуется низкой иммуногенностью. Доля пациентов, у которых развились антитела к препарату, составила 5,5 %, при этом не было отмечено влияния антител к препарату на показатели эффективности и безопасности проводимой терапии [35].

В клинических исследованиях гуселькумаб показал хороший профиль безопасности: менее 3 % пациентов прекратили лечение из-за развития нежелательных яв-

лений (НЯ) и менее 7% пациентов испытали серьезные нежелательные явления (СНЯ). Наиболее частыми НЯ были инфекции. При этом в клинических исследованиях не сообщалось о развитии у пациентов, получавших гуселькумаб, оппортунистических инфекций, реактивации туберкулеза или реакций гиперчувствительности [25].

Одним из потенциальных преимуществ ингибиторов ИЛ-23 является длительное поддержание высокого уровня ответа после прекращения лечения. В популяционном исследовании ингибитор ИЛ-12 / 23 (устекинумаб) показал более высокую «выживаемость» терапии и более благоприятный профиль безопасности по сравнению с ингибиторами ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб) и ингибиторами ФНО-α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) и апремиластом [38]. Предполагается, что «выживаемость» терапии является класс-специфическим явлением, в связи с этим ожидается длительное сохранение эффекта гуселькумаба.

В клинических исследованиях среднее время потери ответа PASI 90 на терапию гуселькумабом составило 23 недели. После последней инъекции гуселькумаба 36% пациентов сохраняют ответ PASI 90, 60% пациентов – PASI 75 в течение 28 недель [17]. У 80% пациентов восстановление ответа PASI 90 отмечается уже после трех введений гуселькумаба [39].

Псориаз нередко сочетается с системными коморбидными заболеваниями, включая метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет II типа, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, патологию гепатобилиарной системы, воспалительные заболевания кишечника [1, 11]. При этом основными целями терапии пациентов с псориазом являются не только достижение очищения кожи, повышение качества жизни пациентов, но и влияние на коморбидности, что невозможно без подбора наиболее безопасного генно-инженерного препарата, не имеющего ограничений при применении у пациентов с наиболее значимыми сопутствующими заболеваниями [1].

Анализ безопасности терапии гуселькумабом, по данным объединенного анализа исследований III фазы VOYAGE 1, VOYAGE 2 [40], показал, что через 2 года лечения препаратом не было отмечено случаев активного туберкулеза, реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) как в группах пациентов без ЛТБИ, так и в группе пациентов с ЛТБИ+. В то же время два новых случая активного туберкулеза произошли с применением адалимумаба у пациентов с ЛТБИ. Среди пациентов с ЛТБИ+ демографические данные соответствовали эпидемиологии туберкулеза, ЛТБИ чаще всего встречалась у пациентов из Азиатско-Тихоокеанского региона. У девяти пациентов с ЛТБИ+, которые не следовали протоколу лечения и не получали противотуберкулезную терапию на фоне лечения гуселькумабом, не отмечалась активация туберкулезной инфекции. Лечение противотуберкулезными препаратами в сочетании с применением гуселькумаба было эффективным и безопасным в течение 2 лет терапии. Показатели повышенных АЛТ, АСТ чаще наблюдались у пациентов, получавших противотуберку-

лезные препараты, и, скорее всего, это не было связано с терапией гуселькумабом или адалимумабом. В целом результаты анализа показали, что гуселькумаб имеет хороший профиль безопасности. Механизм подавления ФНО-α затрагивает механизмы защиты от туберкулезной инфекции, в то время как механизм подавления ИЛ-23, вероятно, является безопасным и не вызывает активацию туберкулезной инфекции.

Выводы

1. Данные клинических исследований о высокой эффективности, «выживаемости» и безопасности гуселькумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом, в том числе с коморбидной патологией, позволяет рассматривать его в качестве стартовой терапии с применением генно-инженерных препаратов.
2. Данные собственных результатов наблюдения позволяют сделать вывод о высокой эффективности гуселькумаба при псориазе гладкой кожи, а также при поражении волосистой части головы, аногенитальной области, при вовлечении в процесс ногтевых пластин, что обосновывает его назначение в качестве первого препарата ГИБТ.

Список литературы / References

1. Потеев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. Москва. 2014. 264 с. Poteev N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. Moscow. 2014. 264 p.
2. Донцова Е.В., Олисова О.Ю., Круглова Л.С. Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности. Медицинский Алфавит. Дерматология. 2019. № 7 (382), Т1. С. 34–39. Dontsova E.V., Olsiova O.Yu., Kruglova L.S. Psoriasis and metabolic syndrome: mechanisms of comorbidity. Medical Alphabet. Dermatology. 2019. No. 7 (382), T1. Pp. 34–39.
3. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. The Lancet. 2007; 370 (9583): 263–271.
4. Johnson-Huang L.M., Lowes M.A., Krueger J.G. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. Disease Models and Mechanisms. 2012; 5: 423–433.
5. Carrascosa J.M. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. Actas Dermosifiliogr. 2013; 104: 471–479.
6. Girolomoni G., Griffiths C., Krueger J., Nestle F., Nicolas J. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. Journal of Dermatological Treatment. 2014. 26: 2, 103–112.
7. Sinéad M. Langan, Nicole M. Seminara, Daniel B. Shin, Andrea B. Troxel, Stephen E. Kimmel, Nehal N. Mehta, David J. Margolis, Joel M. Gelfand. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. Journal of Investigative Dermatology. 2012; 132: 556–562.
8. Guenther L., Gulliver W. Psoriasis comorbidities. Journal Of Cutaneous Medicine and Surgery. 2009; 13 (2): 77–87.
9. Boehncke W.H., Boehncke S. Research in practice: the systemic aspects of psoriasis. J. Deutsch. Dermatol. Ges. 2008; 6 (8): 622–625.
10. Росет-Пидаль Е.А., Круглова Л.С., Понич Е.С., Чорбинская С.А., Филатова Е.В. Терапия больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски. Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 8. С. 33–38. Roset-Pidal E.A., Kruglova L.S., Ponich E.S., Chorbinskaya S.A., Filatova E.V. Therapy of psoriasis patients with concomitant metabolic syndrome with biological therapy drugs: predictors of efficacy and potential risks. Occupational Medicine and Industrial Ecology. 2017. No. 8. Pp. 33–38.
11. Abuabara K. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom. Br J Dermatol. 2010; 163 (3): 586–592.
12. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., van Voorhees A.S., et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017; 76:377–90.
13. van de Kerkhof P.C., Reich K., Kavanaugh A., Bachelez H., Barker J., Girolomoni G., Langley R.G., Paul C.F., Puig L., Lebwohl. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015. 29 (10).
14. Насонов Е.А. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752 с. Nasonov E.L. Rheumatology: clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 752 p.

15. Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 1. С. 35–47. Kubanova A.A. Immune mechanisms of psoriasis. New strategies for biological therapy. Bulletin of dermatology and venereology. 2010. No. 1. P. 35–47.
16. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Знаменская Л.Ф., Коротаева Т.В., Круглова Л.С., Кохан М.М., Лиля А.М., Хайруллин В.Р., Халиф И.Л., Хобейш М.М. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018. Т. 12. № 3. С. 4–18. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Znamenskaya L.F., Korotaeva T.V., Kruglova L.S., Kokhan M.M., Lila A.M., Khairutdinov V.R., Khalif I.L., Khobeish M.M. Draft interdisciplinary recommendations on the diagnosis, methods for assessing the degree of activity, therapeutic efficacy and the use of genetically engineered biological drugs in patients with combined immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). Modern rheumatology. 2018. V. 12. No. 3. P. 4–18.
17. Клинические рекомендации. Псориаз. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/schemat/866> дата обращения: 23.07.2020. Clinical guidelines. Psoriasis. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/schemat/866> Accessed: 23.07.2020.
18. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Коротаева Т.В., Лиля А.М., Логинова Е.Ю., Соколовский Е.В., Хобейш М.М., Шапина М.В., Щукина О.Б. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Альманах клинической медицины. 2020; 48 (6): 422–36. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Veselov A.V., Korotaeva T.V., Lila A.M., Loginova E.Yu., Sokolovskiy E.V., Khobeish M.M., Shapina M.V., Schukina O.B. Early prescription of genetically engineered biological drugs in immunoinflammatory diseases: opportunities and prospects. The position of the experts. Almanac of Clinical Medicine. 2020; 48 (6): 422–36.
19. Бакулев А.Л. Блокаторы сигнальных путей: механизм действия, эффективность, безопасность терапии у больных псориазом и псориатическим артритом. Вестник дерматологии и венерологии. 2017 (5): 89–96. Bakulev A.L. Signaling pathway blockers: mechanism of action, efficacy, safety of therapy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Bulletin of dermatology and venereology. 2017 (5): 89–96.
20. Круглова Л.С., Осина А.В., Хотко А.А. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие (выживаемость) препаратов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018. № 3. С. 191–196. Kruglova L.S., Osina A.V., Hotko A.A. Biological therapy in the treatment of psoriasis: the concept of 'survival' of drugs. Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2018. No. 3. P. 191–196.
21. Rasmussen M.K. The Importance of Achieving Clear or Almost Clear Skin for Patients: Results from the Nordic Countries of the Global 'Clear about Psoriasis' Patient Survey Acta Derm Venereol. 2019 Feb 1; 99 (2): 158–163.
22. Хотко А.А., Помазанова М.Ю., Круглова Л.С. Таргетная терапия псориаза: ингибирование сигнального пути IL-23 – данные клинических исследований и реальной практики. Вестник дерматологии и венерологии. 2020. Т. 96; № 4. С. 49–59. Hotko A.A., Pomazanova M.Yu., Kruglova L.S. Targeted therapy for psoriasis: inhibition of the IL-23 signaling pathway – data from clinical studies and real practice. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2020. Vol. 96; No. 4. Pp. 49–59.
23. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предикторы псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. Клиническая дерматология и косметология. 2020. 19 (3). С. 289–296. Kruglova L.S., Lvov A.N., Pushkina A.V. Risks and predictors of psoriatic arthritis in psoriasis and issues of early prescription of genetically engineered biological drugs. Clinical Dermatology and Cosmetology. 2020. 19 (3). Pp. 289–296.
24. Armstrong April W., Puig L., Joshi A. et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020; 156 (3): 258–269.
25. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15 (6): 589–597.
26. Третьяк (гуселькумаб). Инструкция по медицинскому применению препарата ЛП-005686 от 28.05.2020. Tretyak (guselkumab). Instructions for the medical use of the drug LP-005686 dated 05/28/2020.
27. Langley R.G., Tsai T.F., Flavin S., et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol. 2018; 178 (1): 114–123.
28. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E., Randazzo B., Wasfi Y.S., Shen Y.K. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator. J. Am. Acad. Dermatol. Elsevier Inc. 2017. T. 76, No. 3. P. 405–417.
29. Griffiths C.E.M., et al. Continuous treatment with guselkumab maintains clinical responses through 4 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 1. J Dermatolog Treat. 2020 Jul 13; 1–9.
30. Langley R.G., Feldman S.R., Niyirady J., van de Kerkhof P., Papavassiliou C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. J Dermatolog Treat. 2015; 26 (1): 23–31.
31. Reich K., Armstrong April W., Foley P., Song M., Wasfi Y.S., Randazzo B., Li S.Z., Shen, Gordon K.B. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYA. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017. 76, 418–431.
32. Griffiths C.E.M., Fall Clinical Dermatology Conference; October 17–20, 2019; Las Vegas, NV. www.mhra.gov.uk/yellowcard.
33. Reich K., Armstrong April W., Langley Richard G., Flavin S., Randazzo B., Li S., Hsu Ming-Chun, Branigan P., Blauvelt A. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial Lancet 2019; 394: 831–839.
34. Cameron C., Druchok C., Hutton B., McElligott S., Nair S., Schubert A., Situ A., Varu A., Villacorta R. Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis During Induction Phase: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. 2019. 4, 81–92.
35. Инструкция по медицинскому применению гуселькумаба ЛП-005686 от 28.05.2020. Электронный ресурс <http://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения 28.07.2020. Instructions for medical use of Guselkumab LP-005686 dated 05/28/2020. Electronic resource <http://grls.rosminzdrav.ru> Accessed 28.07.2020.
36. Griffiths C.E.M., Radtke M.A., Youn S.W., Bissonnette R., Song M., Wasfi Y., Randazzo B., You Y., Shen Y.-K., Strober B. Clinical response after guselkumab treatment among adalimumab PASI 90 nonresponders: Results from the VOYAGE 1 and 2 trials. Journal of the American Academy of Dermatology. Volume 79, Issue 3, AB78.
37. Langley R.G., Tsai T.F., Flavin S., et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol. 2018; 178 (1): 114–123.
38. Lunder T., Puig L., Tsai T.F., Bhutani T., Ramachandran J. Uy P., Song M., You Y., Gooderham M., Lebwohl M. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. Int. J. Dermatol. 2019. C. ijd. 14429.
39. Gordon K.B., Armstrong April W., Foley P., et al. Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE2 Study. J Invest Dermatol. 2019; 139 (12): 2437–2446.
40. Puig L., Tsai T.F., Bhutani T., Ramachandran J. Uy P., Song M., You Y., Gooderham M., Lebwohl M. Safety in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with latent tuberculosis treated with guselkumab and antituberculosis treatments concomitantly: results from pooled phase 3 VOYAGE 1 & VOYAGE2 trials Eur Acad Dermatol Venereol 2020. Apr 14. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16460>.

Статья поступила / Received 24.03.22

Получена после рецензирования / Revised 31.03.22

Принята в печать / Accepted 05.04.22

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. E-mail: kruglovals@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., доцент, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Полонская Александра Сергеевна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6888-4760

Сырысева Анастасия Юрьевна, ординатор I года кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: cosmonastik@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9585-8373

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

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Полонская А.С., Сырысева А.Ю. Выбор первого препарата генно-инженерной терапии: преимущества гуселькумаба. Медицинский алфавит. 2022; (8): 48–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-48-55>.

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: kruglovals@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Shatikhina Evgenia A., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Polonskaya Aleksandra S., post-graduate student of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6888-4760

Syryseva Anastasia Yu., resident of the 1st year of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: cosmonastik@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9585-8373

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

For citation: Kruglova L.S., Shatikhina E.A., Polonskaya A.S., Syryseva A. Yu. Choice of first drug of genetically engineered therapy: benefits of guselkumab. Medical alphabet. 2022; (8): 48–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-48-55>.

Низкоинтенсивное лазерное облучение крови у детей с atopическим дерматитом: влияние на барьерную функцию кожи и цитокиновый статус

Е. В. Донцова¹, И. И. Иванова², Л. А. Новикова¹, В. Г. Донцов¹, Л. Н. Борзунова¹, Т. В. Королева²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка эффективности низкоинтенсивного лазерного облучения крови в комплексном лечении детей с atopическим дерматитом с учетом коррекции цитокинового профиля крови и нарушений барьерной функции кожи.

Материал и методы. В исследование включено 65 детей с atopическим дерматитом (АтД) (средний возраст $8,0 \pm 2,9$ года) и 30 здоровых детей (контрольная группа). Больные были распределены на две группы в зависимости от проводимого лечения: группа 1 – базисная медикаментозная терапия (БМТ), группа 2 – БМТ в сочетании с надвечным лазерным облучением крови (НЛОК). Оценивались показатели цитокинового статуса крови – уровни интерлейкинов (ИЛ) -4, -10, -13, -18, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), показатели барьерной функции кожи (рН кожи, влажность кожи, трансэпидермальная потеря воды – TEWL) до лечения, через 1 и 3 месяца от начала лечения.

Результаты. Базисная медикаментозная терапия не оказала влияния на цитокиновый профиль крови пациентов и параметры, характеризующие барьерную функцию кожи. Включение в комплекс лечения НЛОК сопровождалось противовоспалительным эффектом, значительно усилило регулирующий эффект в отношении цитокиновой активности крови, значимо улучшило исследуемые показатели барьерной функции (рН кожи, влажность кожи, TEWL) и уменьшило частоту рецидивов заболевания.

Заключение. Базисная медикаментозная терапия не оказала статистически значимого корректирующего влияния на показатели иммунного статуса и барьерной функции кожи у детей с АтД. Сочетанное применение НЛОК и БМТ повышает эффективность коррекции цитокинового профиля крови и нарушений барьерной функции кожи у детей с АтД, приводит к снижению частоты рецидивов заболевания, что свидетельствует о преимуществе данного метода по сравнению с монотерапией базовыми лекарственными средствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: atopический дерматит, детский возраст, интерлейкины, барьерная функция кожи, лазеротерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of laser therapy in correction of cytokine status and skin barrier function in children with atopical dermatitis

E. V. Dontsova¹, I. I. Ivanova², L. A. Novikova¹, V. G. Dontsov¹, L. N. Borzunova¹, T. V. Koroleva²

¹Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

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

SUMMARY

Aim. To evaluate the effectiveness of low-intensity laser blood irradiation for the correction of the cytokine profile and violations of the skin barrier function in the complex treatment of children with atopical dermatitis.

Material and methods. The study included 65 children with atopical dermatitis (AtD) (mean age $8 \pm 2,9$ years) and 30 healthy children (control group). The patients were divided into two groups depending on the treatment: group 1 – basic drug therapy (BDT), group 2 – BDT in combination with supravascular laser blood irradiation (NLBI). Blood cytokine status indicators were assessed – levels of interleukins (IL) -4, -10, -13, -18, tumor necrosis factor-α (TNF-α), indicators of skin barrier function (skin pH, skin moisture, transepidermal water loss – TEWL) before treatment, after 1 and 3 months from the start of treatment.

Results. Basic drug therapy had the least effect on the cytokine profile of the blood of patients and parameters characterizing the barrier function of the skin. The inclusion of NLBI was accompanied by an anti-inflammatory effect, significantly enhanced the regulatory effect on blood cytokine activity, significantly improved the barrier function parameters studied (skin pH, skin moisture, TEWL) and reduced the frequency of disease relapses.

Conclusions. Basic drug therapy did not have a statistically significant corrective effect on the parameters of the immune status and skin barrier function in children with AtD. The combined use of NLBI and BDT increases the efficiency of correction of the blood cytokine profile and violations of the skin barrier function in children with AtD, leads to a decrease in the frequency of disease relapses, which indicates the advantage of this method compared to monotherapy with basic drugs.

KEY WORDS: atopical dermatitis, childhood, interleukins, skin barrier function, laser therapy.

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

Введение

Атопический дерматит (АтД) представляет собой заболевание кожи, вызываемое взаимодействием множества наследственных и внешних факторов, характеризуется зудом, воспалением, возрастными особенностями

локализации, полиморфизмом очагов поражения [1]. Распространение АтД среди детского населения остается значительным. Медико-социальная значимость заболевания определяется не только его широким распространением, но и хроническим, рецидивирующим характером

течения и недостаточной эффективностью имеющихся в арсенале практических врачей методик лечения [2, 3].

Кожа является сложным барьером с функцией иммунологического ответа, гомеостаза, защиты от болезнетворных микроорганизмов, а также структурой с координацией между иммунными, нервными и эндокринными системами [4–8]. Любой дисбаланс в этой среде, включая триггеры окружающей среды, приводит к формированию воспаления в коже при АтД [9, 10]. Иммунные нарушения при АтД обусловлены участием цитокинов, контролирующих синтез IgE – ИЛ-4, -10, -13, -18 и других [11]. Основными факторами формирования иммунного воспаления в пораженной коже при острой стадии АтД у детей являются цитокины, связанные с Th2-клетками (ИЛ-4, -13 и другие), а также хемокины, такие как TARC (тимус-регулируемый активацией хемокин) и эотаксин [12]. Воздействие факультативных раздражителей на эпидермис приводит к высвобождению из кератиноцитов провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , -6, -8, ФНО- α [13].

Целью лечения АтД в педиатрической практике является достижение стойкой пролонгированной ремиссии [14]. В лечении АтД у детей традиционно используются антигистаминные препараты, топические кортикостероиды. Основную роль в обеспечении длительной ремиссии при АтД выполняет базовая терапия, представленная увлажняющими и смягчающими средствами [15, 16, 17]. Опубликованы исследования, обосновавшие необходимость использования эмоленов у детей с высоким риском развития АтД и свидетельствующие, что непрерывное использование увлажняющего крема-эмолента с периода новорожденности может снизить частоту заболеваемости АтД или задержать его развитие [18–21]. Однако современная медикаментозная терапия АтД у детей не всегда обладает достаточной эффективностью и безопасностью, что подразумевает применение не только лекарственных средств, но и физиотерапевтических методик [22, 23], включением которых в лечение можно добиться увеличения периода ремиссии при минимизации побочных эффектов. В частности, мягким иммунокорригирующим и нейротропным действиями обладает лазерное излучение при соблюдении принципа малых дозировок и курсового использования [24, 25].

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в детском отделении медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ФГБУ «Поликлиника № 4» УДП РФ на кафедре физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики ФГБУ дополнительного последиplomного образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ г. Москвы, на базе иммунологического отдела лаборатории ООО «Медицинский центр «Новые медицинские технологии» (г. Воронеж) в 2017–2021 годах.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА» (протокол № 4 от 10 февраля 2017 года).

Амбулаторно обследовано 65 детей с установленным диагнозом АтД в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст $8,0 \pm 2,9$ года). Контрольную группу составили 30 здоровых

детей аналогичного возраста. Диагноз АтД основывался на международных критериях J. M. Hanifin, G. Rajka (1980) и клинических рекомендациях «Атопический дерматит у детей» (2016) [26].

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз АтД средней степени тяжести, возраст пациентов 4–15 лет.

Критерии не включения в исследование: возраст пациентов менее 4 и более 15 лет, тяжелое течение АтД, наличие общих противопоказаний к физиотерапии.

Обследованные пациенты страдали среднетяжелой формой АтД, которая характеризовалась распространенным характером поражения – площадью от 10 до 50 % кожного покрова. Доля лихеноидной формы составила 49,2 % (32 человека), эритематозно-сквамозной – 50,8 % (33 человека), частота обострений заболевания – 3–4 раза в год. Проводимое ранее лечение давало периоды ремиссии на срок 2–3 месяца. Перед началом исследования у каждого родителя пациента было получено добровольное информированное согласие.

В соответствии с процедурой рандомизации пациенты случайным образом были распределены на две группы, различающиеся по виду получаемой терапии. В первую группу включен 31 пациент, который получал только базисную медикаментозную терапию (БМТ), во вторую – 34 пациента, они получали на фоне БМТ дополнительно курс надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК).

Базисная медикаментозная терапия проводилась антигистаминными препаратами, топическими кортикостероидными средствами, эмолентами. Для проведения НЛОК использовали лазерный полупроводниковый терапевтический аппарат «Матрикс» (Россия). Лазерная головка импульсного излучения «ЛЮ 904–10» имела следующие технические характеристики: длина волны 904 нм, импульсный режим работы, инфракрасный свет, мощность 10 Вт. Применяли неинвазивный метод лазерного облучения крови по контактной методике транскутанно. Время облучения не превышало 10 минут в зависимости от возраста. Курс терапии предусматривал 10 процедур ежедневно, кроме воскресенья.

Всем пациентам проводилось исследование отдельных показателей иммунного статуса – определение уровней ИЛ-4, -10, -13, -18, ФНО- α в сыворотке крови. Концентрацию интерлейкинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью планшетного ридера «Униплан» («Пикон», Россия) и наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Определение барьерной функции кожи проводили путем исследования pH кожи, влажности кожи (корнеометрия) и трансэпидермальной потери воды (TEWL-метрия, Trans Epidermal Water Loss). PH-метрия производилась с помощью мультифункционального комбайна Skin-pH-Meter® PH 905 Multi Probe Adapter MPA 5/9 COURAGE + KHAZAKA electronic (ГПСИ РФ № 41825–09). Для проведения корнеометрии использовался аппарат Corneometer® CM 825 многофункционального комбайна Multi Probe Adapter MPA 5/9 COURAGE + KHAZAKA electronic. TEWL-метрия проводилась при помощи аппарата Tewameter® TM 300 многофункционального комбайна Multi Probe Adapter MPA 5/9 COURAGE + KHAZAKA electronic.

Таблица 1
Показатели иммунного статуса крови и барьерной функции
кожи при включении в исследование больных с АД

Показатель	Больные АД (n = 65)	Контрольная группа (n = 30)
ИЛ-4, пг/мл	7,32 ± 0,42*	2,54 ± 0,33
ИЛ-10, пг/мл	18,26 ± 0,6*	8,31 ± 0,61
ИЛ-13, пг/мл	12,60 ± 0,74*	5,28 ± 0,82
ИЛ-18, пг/мл	263,91 ± 19,04*	124,70 ± 15,26
ФНО-α, пг/мл	13,92 ± 0,86*	4,28 ± 0,81
pH кожи	6,78 ± 0,05*	5,35 ± 0,03
Влажность кожи, у.е.	26,98 ± 0,80*	70,30 ± 1,92
TEWL, г/ч/м²	36,86 ± 0,80*	11,20 ± 0,88

Примечание: * – отличия от контрольной группы значимы при $p < 0,001$.

Таблица 2
Показатели иммунного статуса крови и барьерной функции
кожи у детей с АД группы БМТ (n = 31)

Показатель	До лечения	Через 1 месяц от начала лечения	Через 3 месяца от начала лечения
ИЛ-4, пг/мл	7,36 ± 0,38	7,32 ± 0,46	7,31 ± 0,44
ИЛ-10, пг/мл	18,28 ± 0,52	17,86 ± 0,71	17,75 ± 0,58
ИЛ-13, пг/мл	12,67 ± 0,78	12,31 ± 0,75	12,24 ± 0,71
ИЛ-18, пг/мл	261,87 ± 18,15	250,37 ± 17,10	249,58 ± 19,2
ФНО-α, пг/мл	13,92 ± 0,92	13,90 ± 0,82	13,85 ± 0,91
pH кожи	6,80 ± 0,05	6,79 ± 0,04	6,80 ± 0,04
Влажность кожи, у.е.	27,10 ± 2,16	27,30 ± 2,33	27,20 ± 2,15
TEWL, г/ч/м²	36,50 ± 0,78	35,70 ± 0,91	35,90 ± 0,85

Таблица 3
Показатели иммунного статуса и барьерной функции кожи
у детей с АД группы НЛОК + БМТ (n = 34)

Показатель	До лечения	Через 1 месяц от начала лечения	Через 3 месяца от начала лечения
ИЛ-4, пг/мл	7,30 ± 0,42	4,95 ± 0,50*	4,90 ± 0,49**
ИЛ-10, пг/мл	18,32 ± 0,72	12,56 ± 0,51*	13,01 ± 0,47**
ИЛ-13, пг/мл	12,58 ± 0,83	9,10 ± 0,48*	9,26 ± 0,39**
ИЛ-18, пг/мл	266,84 ± 18,70	188,30 ± 19,20*	189,40 ± 20,50**
ФНО-α, пг/мл	13,94 ± 0,88	7,37 ± 0,79*	7,25 ± 0,65**
pH кожи	6,80 ± 0,05	5,80 ± 0,02*	5,81 ± 0,03**
Влажность кожи, у.е.	26,70 ± 1,93	62,40 ± 2,13*	63,10 ± 1,89**
TEWL, г/ч/м²	37,00 ± 0,85	15,10 ± 0,63*	15,60 ± 0,52**

Примечание: * – достоверность отличий до лечения и через 1 месяц от начала лечения $p < 0,001$; ** – достоверность отличий до лечения и через 3 месяца от начала лечения $p < 0,001$.

Исследуемые показатели оценивались трижды: до лечения и через 1 и 3 месяца от начала лечения. С учетом рецидивирующего характера течения АД у детей изучались через 12 месяцев отдаленные результаты – количество рецидивов за год.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Количественные переменные представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. Проверка гипотез о виде распределения непрерывных величин производилась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Лилиефорса. Сравнение выборок в случае нормального распределения признака проводилось с помощью t-критерия, а при распределении, отличающемся от нормального, с применением критерия Манна – Уитни (для независимых групп) и критерия Вилкоксона (для зависимых групп). Для сравнения нескольких независимых групп использовали тест Крускала – Уоллиса. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены исследуемые характеристики цитокинового статуса крови и барьерной функции кожи (pH и влажность кожи, трансэпидермальная потеря воды) на момент включения в исследование больных с АД в сравнении с показателями контрольной группы.

Полученные данные указывают на статистически значимые различия всех показателей в двух группах.

Из таблицы 1 видно, что при обострении заболевания у пациентов, по сравнению с группой здоровых детей, уровни в крови ИЛ-4 выше в 2,9, ИЛ-10 – в 2,2, ИЛ-13 – в 2,4, ИЛ-18 – в 2,1, ФНО-α – в 3,3 раза, что свидетельствует о выраженной активности воспалительного процесса.

Показатель pH кожи у здоровых лиц направлен в нейтральную сторону, что и наблюдается у обследованных нами здоровых детей, а у детей с АД, как показано в таблице 1, кислотно-щелочной баланс кожных покровов смещен в щелочную сторону. При анализе показателя корнеометрии установлено, что у больных он ниже в 2,6 раза, а показатель TEWL повышен в 3,3 раза по сравнению со значениями у лиц контрольной группы.

В результате проведенного лечения в группе БМТ (табл. 2), не было выявлено статистически значимых изменений уровней сывороточных цитокинов крови и показателей барьерной функции кожи через 1 и 3 месяца от начала лечения ($p > 0,05$).

Иная картина получена после включения в комплекс терапии больных с АД низкоинтенсивного лазерного облучения крови. Результаты представлены в таблице 3.

При сравнении данных до начала лечения и через 1 месяц от начала лечения было отмечено уменьшение уровня в крови ИЛ-4 на 32,2 %, ИЛ-13 – на 27,7 % при сохранении на том же уровне данных показателей через 3 месяца. Уровень в крови ИЛ-10 снизился через 1 и 3 месяца от начала лечения на 31,4 и 29,0 %, ИЛ-18 – на 29,4 и 29,0 %, ФНО-α крови – на 47,1 и 48,0 % соответственно.

Барьерная функция кожи претерпела значительные изменения по всем исследуемым показателям. Значение показателя pH кожи через 1 месяц от начала лечения стало ниже на 14,7 % и на 14,6 % через 3 месяца, показатель корнеометрии увеличился в 2,3 раза через 1 месяц от начала лечения и в 2,4 раза через 3 месяца. Процесс трансэпидермальной потери воды изменился в лучшую сторону, о чем свидетельствует снижение показателя TEWL в аналогичные сроки в 2,5 и 2,4 раза. Обобщая полученные

данные, можно сказать, что позитивные изменения всех показателей произошли в 1-й месяц лечения и сохранились стабильными к концу 3-го месяца.

Отдаленные результаты проводимой терапии были прослежены на протяжении 12 месяцев. В *таблице 4* представлен сравнительный анализ эффективности различных видов терапии по частоте развития рецидивов заболевания у детей с АТД.

Результаты наблюдения показали, что терапия с применением курса НЛОК оказала более благоприятное влияние на течение АТД у детей по сравнению с группой БМТ, что выражалось в статистически значимом снижении частоты обострения заболевания. Важно отметить, что при обследовании детей с АТД, получивших дополнительно НЛОК, при всех сроках наблюдения не выявлено осложнений и признаков нежелательных побочных явлений используемой физиотерапевтической методики.

Обсуждение

В лечении АТД у детей традиционно используются антигистаминные препараты, топические кортикостероиды, эмоленды. Поиск новых подходов к лечению актуален и обусловлен тем, что, по мнению экспертов, применяемые методики лечения не обладают достаточной эффективностью и безопасностью. Результаты ряда исследований указывают на то, что в генезе иммунных нарушений при АТД активно задействованы цитокины ИЛ-4, -5, -12, -13, -31, регулирующие синтез иммуноглобулина Е [27, 28]. Это подтверждено найденными нами высокими уровнями ряда цитокинов крови: ИЛ-4 ($7,32 \pm 0,42$ пг/мл), ИЛ-10 ($18,26 \pm 0,60$ пг/мл), ИЛ-13 ($12,60 \pm 0,74$ пг/мл), ИЛ-18 ($263,91 \pm 19,04$ пг/мл), ФНО- α ($13,92 \pm 0,86$ пг/мл), что соответственно выше в 2,9; 2,2; 2,4; 2,1; 3,3 раза их значений в контрольной группе.

Полученные нами данные о нарушении барьерных свойств кожи при АТД согласуются с результатами исследований других авторов [29, 30], свидетельствующими об обнаружении у детей с АТД повреждений и дисфункции кожного барьера: повышение TEWL (в нашем исследовании в 3,3 раза), сдвиг pH кожи в сторону щелочной среды (на 26,7%), снижение гидратации и развитие выраженной сухости кожи (показатель корнеометрии у наших пациентов ниже, чем в контрольной группе, в 2,6 раза).

При оценке результатов лечения через 1 и 3 месяца от начала лечения в группе пациентов, получавших только БМТ, было установлено, что уровни в крови ИЛ-4, -10, -13, -18, ФНО- α и показатели барьерной функции кожи (pH кожи, влажность кожи, трансэпидермальная потеря воды) не претерпели статистически значимых изменений. Напротив, в группе НЛОК на фоне БМТ отмечена ответная реакция в виде уменьшения уровня ИЛ-4 в крови на 32,2%, ИЛ-13 – на 27,7% (с сохранением достигнутого значения через 3 месяца), снижения уровня ИЛ-10 через 1 и 3 месяца от начала лечения на 31,4 и 29,0%, ИЛ-18 – на 29,4 и 29,0%, ФНО- α крови – на 47,1 и 48,0% соответственно.

Низкоинтенсивное лазерное излучение широко используется для терапии различных по этиологии и патогенезу заболеваний кожи, в том числе аллергических [31]. Известно, что лазерное излучение на субклеточном, кле-

Таблица 4
Количество рецидивов в год у детей с АТД
при различных видах лечения

Количество рецидивов в год	БМТ (n = 29)		НЛОК+БМТ (n = 31)	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
0	–	–	2	6,5
1	2	6,9	9	29,0
2	6	20,7	14	45,2
3	19	65,5	6	19,4
4	2	6,9	–	–
Среднее количество рецидивов в год	$2,72 \pm 0,67$		$1,77 \pm 0,72^*$	

Примечание: * – различия с показателем групп значимы при уровне $p < 0,001$.

точном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях приводит к изменениям обмена веществ в клетках, биохимических и биофизических процессов, а также к развитию компенсаторных, адаптационных реакций и отдаленных последствий, связанных с образованием биологически активных веществ [32, 33]. Одним из важнейших факторов в механизмах лечебного эффекта лазерной терапии считается реакция иммунной системы. Указанные механизмы действия лазерного излучения нашли подтверждение в ходе нашего исследования.

При проведении лечения с дополнительным применением НЛОК улучшились показатели, характеризующие барьерную функцию кожи. Зарегистрировано снижение pH кожи через 1 и 3 месяца от начала терапии на 14,7 и 14,6% соответственно, увеличение показателя корнеометрии в 2,3 раза через 1 месяц и в 2,4 раза через 3 месяца от начала лечения. Дополнительное применение НЛОК способствовало выраженному снижению показателя TEWL с исходного значения в контрольные сроки соответственно в 2,5 и 2,4 раза. Полученные данные являются следствием процесса активации ферментов мембран клеток, увеличения электрического заряда белков и фосфолипидов, стабилизации мембранных и свободных липидов, активации процессов тканевого дыхания, повышения синтеза цАМФ, стабилизации окислительного фосфорилирования липидов (снижение свободно-радикальных комплексов) под воздействием НЛОК [32, 34].

Заключение

Базисная медикаментозная терапия не оказала статистически значимого корректирующего влияния на показатели иммунного статуса крови и барьерной функции кожи. Сочетанное применение НЛОК и БМТ повышает эффективность коррекции цитокинового профиля крови и нарушений барьерной функции кожи у детей с АТД и приводит к снижению частоты рецидивов заболевания, что свидетельствует о преимуществе данного метода по сравнению с монотерапией базовыми лекарственными средствами.

Список литературы / References

1. Погорелова Е.И., Почивалов О.А., Панина О.А., Шульга М.А., Гудкова А.Н., Хомутова Л.Н. Современный взгляд на иммунопатогенез atopического дерматита. Медицина: теория и практика. 2019; 4 (1): 157–163.
Pogorelova E.I., Pochivalov O.A., Panina O.A., Shulga M.A., Gudkova A.N., Khomutova L.N. A modern view on the immunopathogenesis of atopical dermatitis. Medicine: Theory and Practice. 2019; 4 (1): 157–163.

2. Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Рощупкин А.Н., Ветеркова З.А., Головачева Е.И., Игнато-ва Т.Н. Эффективность энтеросорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом: проспективное исследование по типу «случай – контроль». Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 268–272.
2. Daniilova E.I., Trusova O.Yu., Roshchupkin A.N., Veterkova Z.A., Golovacheva E.I., Ignatova T.N. The effectiveness of enterosorbent based on pectin, inulin and fennel extract in the complex therapy of children with atopic dermatitis: a prospective case-control study. Questions of Modern Pediatrics. 2016; 15 (3): 268–272.
3. Намазова-Баранова Л.С., Сновская М.А., Митюшин И.А., Кожевникова О.В., Батырова А.С. Особенности диагностики аллергии у детей. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017; 72 (1): 33–41.
3. Namazova-Baranova L.S., Snovskaya M.A., Mityushin I.A., Kozhevnikova O.V., Batoryova A.S. Features of the diagnosis of allergies in children. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017; 72 (1): 33–41.
4. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B., Slominski R.M., Steketee J.D. Sensing the Environment: Regulation of Local and Global Homeostasis by the Skin's Neuroendocrine System. Berlin: Heidelberg: Springer-Verlag, 2012: 212: V, VII, 1–115. DOI: 10.1007/978-3-642-19683-6_1.
5. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B. Key Role of CRF in the Skin Stress Response System. Endocrine Reviews. 2013; 34 (6): 827–884. DOI: 10.1210/er.20121092.
6. Slominski A.T., Manna P.R., Tuckey R.C. On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities 2015; 103: 72–88. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.04.006.
7. Slominski A.T., Brożyna A.A., Tuckey R.C. Cutaneous Glucocorticoidogenesis and Cortisol Signaling Are Defective in Psoriasis. Journal of Investigative Dermatology. 2017; 137 (8): 1609–1611. DOI: 10.1016/j.jid.2017.04.004.
8. Levin J., Friedlander S.F., Del J. Q. Rosacea Atopic Dermatitis and the Stratum Corneum: Part I: The Role of Filaggrin in the Stratum Corneum Barrier and Atopic Skin. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2013; 6 (10): 16–22.
9. Kuo I.H., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013; 131 (2): 266–278. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1563.
10. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Plonka P.M. How UV Light Touches the Brain and Endocrine System Through Skin, and Why. Endocrinology. 2018; 159 (5): 1992–2007. DOI: 10.1210/en.201703230.
11. Кошелева И.В., Хасанова А.Р. Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей. Лечащий врач. 2018; 4: 24–26.
11. Kosheleva I.V., Khasanova A.R. Modern therapeutic approaches to atopic dermatitis: the role of phototherapy and the search for new ways. Attending Doctor. 2018; 4: 24–26.
12. Katayama M., Aihara Y., Ohya I., Saeki H., Shimojo N., Shoji S. et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis. Allergy International. 2017; 66 (2): 230–247. DOI: 10.1016/j.alit.2016.12.003.
13. Smith H.R., Baskett D.A., McFadden J.P. Infant dermatitis, irritancy and its role in allergic contact dermatitis. Clin Exp Dermatol 2002; 27 (2): 138–146.
14. Ревякина В.А. Современный взгляд на проблему коррекции клинической симптоматики атопического дерматита у детей. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017; 1: 93–97.
14. Revyakina V.A. Modern view on the problem of correction of clinical symptoms of atopic dermatitis in children. Pediatrics. Supplement to Consilium Medicum. 2017; 1: 93–97.
15. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. PRACTALL Consensus Report The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006; 61 (8): 969–987. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.045.
16. Ring A., Alomar T., Bieber J., Deleuran M., Fink-Wagner A., Gelmetti C. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012; 26 (8): 1045–1060. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.
17. Щегельская Т.Ю. Современные средства ухода за кожей детей как основа базовой терапии при атопическом дерматите. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016; 12 (3): 487–489.
17. Shchegelskaya T.Yu. Modern means of skin care for children as the basis of basic therapy for atopic dermatitis. Saratov Scientific Medical Journal. 2016; 12(3): 487–489.
18. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J. C. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. Pediatric Allergy and Immunology. 2008; 19 (7): 614–618. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00706.x.
19. Blume-Peytavi U., Cork M.J., Faergemann J. Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2009; 23 (7): 751–759. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03140.x.
20. Simpson E.L., Berry T.M., Brown P.A., Hanifin J.M. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010; 63 (4): 587–593. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.11.011.
21. Horimukai K., Morita K., Narita M., Kondo M., Kitazawa H., Nozaki M. et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014; 134 (4): 824–830. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.060.
22. Капасакалиди Д., Ковальчук В., Реут В. Атопический дерматит: терапия и профилактика. Особенности реабилитации в санаторно-курортных условиях. Врач. 2015; 8: 51–55.
22. Kapasakalidi D., Kovalchuk V., Reut V. Atopic dermatitis: therapy and prevention. Features of rehabilitation in sanatorium conditions. Doctor. 2015; 8: 51–55.
23. Круглова А.С., Котенко К.В., Корчакина Н.Б., Турбовская С.Н. Методы физиотерапии в детской дерматологии М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 342 с.
23. Kruglova L.S., Kotenko K.V., Korchazhina N.B., Turbovskaya S.N. Methods of physiotherapy in pediatric dermatology M.: GEOTAR-Media. 2017. 342 p.
24. Жукова О.В., Малиренко Е.Н., Круглова А.С., Понич Е.С. К вопросу целесообразности применения физиотерапевтических методов для профилактики обострений атопического дерматита. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина. 2013; 3: 11–16.
24. Zhukova O.V., Malyarenko E.N., Kruglova L.S., Ponich E.S. On the question of the expediency of the use of physiotherapeutic methods for the prevention of exacerbations of atopic dermatitis. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. 2013; 3: 11–16.
25. Круглова А.С. Магнитолазерная терапия в комплексном лечении больных атопическим дерматитом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2008; 1: 44–46.
25. Kruglova L.S. Magnetic laser therapy in the complex treatment of patients with atopic dermatitis. Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. 2008; 1: 44–46.
26. Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации Союза педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2016. 60 с.
26. Atopic dermatitis in children: clinical guidelines Union of Pediatricians of Russia; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Moscow, 2016. 60 p.
27. Кошелева И.В., Хасанова А.Р. Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей. Лечащий врач. 2018; 4: 24–26.
27. Kosheleva I.V., Khasanova A.R. Modern therapeutic approaches to atopic dermatitis: the role of phototherapy and the search for new ways. Attending doctor. 2018; 4: 24–26.
28. Bilton A., Avlas S., Reichman H., Itan M., Karo-Atar D., Azouz N.P. et al. A key role for IL13 signaling via the type 2 IL4 receptor in experimental atopic dermatitis. Sci Immunol. 2020; 14: 5 (44): eaaw2938. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaw2938. PMID: 32060143.
29. Thyssen J.P., Godoy-Gijon E., Elias P.M. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. British Journal of Dermatology. 2013; 168 (6): 1155–1166. DOI: 10.1111/bjd.12219.
30. Giam Y.C., Hebert A.A., Dizon M.V. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. Asia Pacific Allergy. 2016; 6 (2): 120–128. DOI: 10.5415/apallergy.2016.6.2.120.
31. Соловьев А.М., Ольховская К.Б. Применение лазера в дерматологии и косметологии. Лечащий врач. 2005; 6: 73–78.
31. Solovyov A.M., Olkhovskaya K.B. Application of laser in dermatology and cosmetology. Attending Doctor. 2005; 6: 73–78.
32. Кару Т.И. Универсальный клеточный механизм лазерной биостимуляции: фотоактивация фермента дыхательной цепи цитохром-с-оксидазы. Современные лазерно-информационные и лазерные технологии. Сб. трудов ИПЛИТРАН. 2005; 131–143.
32. Karu T.I. Universal cellular mechanism of laser biostimulation: photoactivation of the cytochrome c-oxidase respiratory chain enzyme. Modern laser information and laser technologies. Sat. Proceedings of IPLIT RAS. 2005; 131–143.
33. Москвин С.В., Кочетков А.В. Эффективные методики лазерной терапии. Тверь: Триада, 2016. 80 с. ISBN 9785947897418.
33. Moskvina S.V., Kochetkov A.V. Effective methods of laser therapy. Tver: Triada, 2016. 80 p. ISBN 9785947897418.
34. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Тверь: Триада, 2016. 895 с. ISBN 9785947897388.
34. Moskvina S.V. Fundamentals of laser therapy. Tver: Triada, 2016. 895 p. ISBN 9785947897388.

Статья поступила / Received 24.03.22

Получена после рецензирования / Revised 31.03.22

Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Донцова Елена Владимировна, д.м.н., доцент, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: ledn89@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6119-2120

Иванова Ирина Ивановна, д.м.н., доцент кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики². ORCID: 0000-0002-8943-9321

Новикова Любовь Анатольевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹. ORCID: 0000-0003-3465-8348

Донцов Владимир Григорьевич, д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья, здравоохранения, гигиены и эпидемиологии ИДПО¹. ORCID: 0000-0002-5041-2623

Борзунова Лариса Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. ORCID: 0000-0001-8606-9006

Королева Татьяна Валерьевна, соискатель кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики². ORCID: 0000-0002-9270-7534

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

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

Автор для переписки: Донцова Елена Владимировна. E-mail: ledn89@mail.ru

Для цитирования: Донцова Е.В., Иванова И.И., Новикова Л.А., Донцов В.Г., Борзунова Л.Н., Королева Т.В. Низкоинтенсивное лазерное облучение крови у детей с атопическим дерматитом: влияние на барьерную функцию кожи и цитокиновый статус. Медицинский алфавит. 2022; (8): 56–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-56-60>

About authors

Dontsova Elena V., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: ledn89@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6119-2120

Ivanova Irina I., DM Sci (habil.), associate professor at Department of Physical and Rehabilitation Medicine with a Course in Clinical Psychology and Pedagogy². ORCID: 0000-0002-8943-9321

Novikova Lyubov A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. ORCID: 0000-0003-3465-8348

Dontsov Vladimir G., DM Sci (habil.), professor at Dept of Public Health, Health, Hygiene and Epidemiology of Institute of Additional Professional Education¹. ORCID: 0000-0002-5041-2623

Borzunova Larisa N., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. ORCID: 0000-0001-8606-9006

Koroleva Tatyana V., applicant of Dept of Physical and Rehabilitation Medicine with a course in clinical psychology and pedagogy². ORCID: 0000-0002-9270-7534

¹Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

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

Corresponding author: Dontsova Elena V. E-mail: ledn89@mail.ru

For citation: Dontsova E.V., Ivanova I.I., Novikova L.A., Dontsov V.G., Borzunova L.N., Koroleva T.V. Effectiveness of laser therapy in correction of cytokine status and skin barrier function in children with atopic dermatitis. Medical alphabet. 2022; (8): 56–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-56-60>



Вопросы применения гепатопротекторов при псориазе: показания и эффективность

А. С. Круглова, Н. С. Руднева, Г. Г. Егоян

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

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

³Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

РЕЗЮМЕ

Патология гепатобилиарной системы при псориазе может быть следствием приема гепатотоксических препаратов, результатом системного воспалительного процесса. В связи с этим необходимо рассматривать вопрос включения гепатопротективных препаратов в схемы лечения псориаза. Под наблюдением находилось 69 пациентов, которые, в зависимости от степени тяжести и назначенного лечения, были разделены на четыре группы. В подгруппе 1А снижение PASI на 75% наблюдалось у всех пациентов, при этом PASI 100 достигли 87,5% пациентов. В подгруппе 1В снижение PASI на 75% наблюдалось у 87,5% пациентов, при этом PASI 100 достигли 68,7% пациентов. Индекс ДИКЖ редуцировал в подгруппе 1А на 72,9%, в подгруппе 1В – у 66,3%. У всех пациентов группы 1 диагностировалась неалкогольная жировая болезнь печени. После терапии у пациентов подгруппы 1А (терапия включала курс Фосфоглива / Фосфоглива Форте) достоверно значимо снизилось количество трансаминаз, в подгруппе 1В динамика отсутствовала. В подгруппе 2А снижение PASI на 75% наблюдалось у 90% пациентов, при этом PASI 100 достигли 60,0% пациентов. В подгруппе 2В снижение PASI на 75% наблюдалось у 70,6% пациентов, при этом PASI 100 достигли 47,1% пациентов. Индекс ДИКЖ редуцировал в подгруппе 2А на 77,0%, в подгруппе 2В – на 60,2%. Включение в терапевтический комплекс Фосфоглива / Фосфоглива Форте позволяет повысить эффективность проводимого лечения и снизить риски развития лекарственного повреждения печени на фоне применения потенциально гепатотоксических препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, коморбидность, гепатокморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственное повреждение печени, глицирризиновая кислота, фосфолипиды, фосфоглив.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Issues of use of hepatoprotectors in psoriasis: Indications and effectiveness

L. S. Kruglova, N. S. Rudneva, G. G. Egoan

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

³Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

SUMMARY

The pathology of the hepatobiliary system in psoriasis may be the result of taking hepatotoxic drugs, the result of a systemic inflammatory process. In this connection, it is necessary to consider the issue of including hepatoprotective drugs in psoriasis treatment regimens. There were 69 patients under observation, which, depending on the severity and prescribed treatment, were divided into 4 groups. In the 1A subgroup, a 75% reduction in PASI was observed in all patients, with PASI100 reaching 87.5% of patients. In subgroup 1B, a 75% decrease in PASI was observed in 87.5% of patients, while PASI100 reached 68.7% of patients. The DIQI index reduced in the 1A subgroup by 72.9%, in the 1B subgroup – by 66.3%. All patients of group 1 were diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease. After therapy, in patients of subgroup 1A (therapy included a course of phosphogliv), the number of transaminases significantly decreased, in subgroup 1B there was no dynamics. In subgroup 2A, a 75% decrease in PASI was observed in 90% of patients, while PASI100 reached 60.0% of patients. In subgroup 2B, a 75% decrease in PASI was observed in 70.6% of patients, while PASI100 reached 47.1% of patients. The DIQI index reduced in the 2A subgroup by 77.0%, in the 2B subgroup – by 60.2%. The inclusion of phosphogliv in the therapeutic complex can increase the effectiveness of the treatment and reduce the risk of developing drug-induced liver damage against the background of the use of potentially hepatotoxic drugs.

KEY WORDS: psoriasis, comorbidity, hepatocomorbidity, non-alcoholic fatty liver disease, drug-induced liver injury, glycyrrhizic acid, phospholipids, phosphogliv.

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

Актуальность исследования

Псориаз – распространенное хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и ассоциации

ей с коморбидной патологией [1]. В 2014 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний, а в сопроводительном отчете ВОЗ за 2016 год подчеркивается необходимость лучшего понимания данной патологии [2]. При этом на современном этапе развития медицинской науки псориаз рассматривается с позиции системности воспалительного процесса и пересечения с коморбидной патологией [3].

Таблица 1
Коморбидная патология при псориазе (данные систематических обзоров литературы и метаанализа 79 исследований)

Признаки	Исследования (N)	Точечная оценка (%)	95% ДИ (%)
Тревожность	11	30,2	21,7–38,8
Псориатический артрит	34	24,1	19,3–29,0
Депрессия	21	21,7	15,1–28,3
Гипертензия	20	21,2	19,2–23,3
Ожирение	9	11,9	7,2–16,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10,2	7,7–12,8
Диабет	21	8,5	7,4–9,6
Гиперлипидемия, дислипидемия, гипергликемия	7	7,4	6,5–8,4
Заболевания гепатобилиарной системы [8]	1	17,7	13,4–27,1
ВЗК (болезнь Крона, НЯК)	3	0,8	0,1–1,4
Лимфома	5	0,2	0,1–0,3

Примечание: U. Mrowietz et al. Стендовый доклад на 68-м Ежегодном собрании Американской академии дерматологии, 2010, P3300. ДИ – доверительный интервал.

Коморбидность (*лат. со* – вместе, *morbus* – болезнь) – наличие дополнительных хронических заболеваний (транснозологическая коморбидность) или синдромов (транс-синдромальная коморбидность), патогенез которых связан между собой у пациента вне зависимости от активности каждого из них. Коморбидные патологии осложняют течение основного заболевания, приводя к трудностям проводимой терапии, а также к изменению течения клинической картины, сложностям диагностического поиска.

Первое упоминание о коморбидности в научной литературе при псориазе было сделано еще в 1897 году, когда Strauss отметил связь между псориазом и сахарным диабетом [4]. В 1961 году Reed и соавт. описали высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе коронарного тромбоза и инфаркта миокарда при патологоанатомическом исследовании пациентов с псориазом и псориатическим артритом [5]. В дальнейшем, в 1978 году, McDonald и соавт. отметили высокую распространенность венозных и артериальных сосудистых заболеваний у госпитализированных больных псориазом [6].

В настоящее время структура коморбидных псориазу состояний включает сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания почек, онкологические заболевания, метаболический синдром, инсулинорезистентность и сахарный диабет, дислипидемию, психиатрическую коморбидность, нейроэндокринные нарушения, заболевания гепатобилиарной системы [7].

Наряду с хорошо изученными коморбидными состояниями при псориазе (табл. 1), все большее внимание уделяется заболеваниям гепатобилиарной системы (ГБС) или гепатокморбидности, имеющей важное значение в рецидивировании дерматоза и выборе метода системной терапии. В исследованиях было установлено, что в российской популяции пациентов частота случаев заболеваний

печени среди пациентов с псориазом достигает 17,7%, а повышения печеночных трансаминаз (без установленного диагноза) – 27,1–28,2% [8]. В структуре же установленных диагнозов заболеваний печени у пациентов с псориазом преобладают стеатоз и вирусные гепатиты В и С. Реже отмечаются случаи токсических поражений печени, гепатомегалии, лекарственного гепатита и цирроза печени [8].

К доказанным факторам риска развития гепатокморбидных состояний относят дислипидемию, метаболический синдром, избыточную массу тела и ожирение, при этом установлена связь повышенного индекса массы тела с тяжестью поражения кожи [9, 10]. Кроме этого, развитию заболеваний печени у пациентов с псориазом, несомненно, могут способствовать злоупотребление алкоголем и применение гепатотоксических препаратов, в том числе широко применяемые в терапии псориаза метотрексат, ацитретин, циклоспорин и анти-ФНО- α [11, 12].

Важно отметить, что печень участвует в белковом, жировом, углеводном, минеральном и пигментном обменах, а также выполняет детоксикационную функцию. Предположительно, в патогенезе псориатической болезни ГБС инициирует и усугубляет выраженность эндогенной интоксикации, воспалительного ответа, иммунного дисбаланса, поддерживает нарушения процессов регенерации в коже и суставах.

К основным синдромам повреждения ГБС у больных псориазом и псориатическим артритом относятся следующие синдромы: цитолитический, холестатический, печеночно-клеточной недостаточности, иммунного воспаления [11, 12]. Цитолиз обусловлен изменением проницаемости мембран гепатоцитов и выделением внутриклеточного содержимого в межклеточный матрикс и кровотока. Цитолиз является одним из основных показателей активности патологического процесса в печени и характеризуется повышением активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы [АСТ] и аланинаминотрансферазы [АЛТ]), билирубина, витамина В₁₂ и железа. Холестаз обусловлен повреждением мембран гепатоцитов и желчевыводящих путей и характеризуется гиперхолестеринемией, гипербилирубинемией, повышением активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфолипидов и желчных кислот в сыворотке крови. Синдром печеночно-клеточной недостаточности характеризуется нарушением синтетической и метаболизирующей функции печени, гиперазотемией, снижением активности холинэстеразы в сыворотке крови. Иммуновоспалительный синдром характеризуется сенсibilизацией клеток иммунокомпетентной ткани, активацией ретикулогистиоцитарной системы, повышением уровня общего белка, глобулинов в крови, IgA, IgG, IgM, изменением иммунорегуляторного индекса, появлением антител к ДНК гепатоцитов. Вышеупомянутые факторы при псориазе могут способствовать формированию хронического гепатита и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [12].

За последние два десятилетия проблема НАЖБП вышла за пределы патологии печени и приобрела мультидисциплинарный характер. Появляется все больше информации о том, что НАЖБП-заболевания тесно связаны с псориазом,

сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом II типа, хронической болезнью почек (ХБП), внепеченочными злокачественными новообразованиями (например, колоректальный рак), синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), различными эндокринопатиями (например, нарушение функции щитовидной железы, синдром поликистозных яичников [СПКЯ], остеопороз, гипотиреоз и перегрузка железом) [11, 12].

На сегодняшний день НАЖБП является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени среди больных псориазом – риск развития примерно в два раза выше, чем в общей популяции. При этом, предположительно, развитие НАЖБП у пациентов с псориазом происходит независимо от приема гепатотоксичных препаратов, используемых в терапии псориаза [12, 13]. Также существует корреляция тяжести псориаза с тяжестью НАЖБП [12, 13].

НАЖБП объединяет широкий спектр заболеваний – от простого жирового гепатоза, который часто связан с благоприятным прогнозом, до неалкогольного стеатогепатита с исходом в фиброз, цирроз и терминальную стадию печеночной недостаточности. В патогенезе НАЖБП ведущая роль может принадлежать инсулинорезистентности. Целевыми точками воздействия инсулина являются печень, жировая ткань и скелетные мышцы. В печени инсулин регулирует метаболизм глюкозы, в то время как в жировой ткани инсулин снижает чувствительную к гормонам липазную активность, что приводит к предотвращению выхода свободных жирных кислот из адипоцитов. В жировой ткани инсулин этерифицирует свободные жирные кислоты и способствует накоплению триглицеридов. При имеющейся инсулинорезистентности свободные жирные кислоты накапливаются на уровне гепатоцитов и их накопление приводит к липотоксичности [13].

Повышение инсулинорезистентности является обычным явлением среди пациентов с псориазом и доказывает, что инсулинорезистентность может способствовать возникновению НАЖБП через различные механизмы. Современные исследования показали, что ФНО- α , вырабатываемый печенью в ответ на накопление жирных кислот, определяет повышенную резистентность, поэтому инсулинорезистентность определяет ухудшение кожных поражений при псориазе [11].

Кроме того, пациенты с псориазом имеют низкий уровень ЛПВП и высокие уровни триглицеридов, холестерина, ЛПНП. Этот дислипидемический профиль может приводить к возникновению псориаза и риску ССЗ. В то же время у пациентов с псориазом и НАЖБП наблюдаются низкие уровни адипонектина по сравнению с пациентами без поражения печени. Этот аспект может быть связан с адипонектинопосредованным подавлением Т-хелперных цитокинов первого типа. Для НАЖБП характерен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Вероятно, что медиаторы, высвобождаемые печенью при НАЖБП, оказывают негативное влияние на тяжесть псориаза, способствуя пролиферации кератиноцитов. Ассоциация псориаза и НАЖБП повышает риск обострения как кожного процесса, так и заболеваний печени, поэтому таким пациентам требуется тщательное динамическое наблюдение для того, чтобы диагностировать НАЖБП на ранней стадии. Важно отметить, что для

пациентов с псориазом характерен высокий риск развития фиброза, цирроза печени или гепатокарциномы (гепатоцеллюлярного рака) в исходе НАЖБП [14, 15]. Однако до сих пор не вполне ясно, являются ли нарушения функций печени следствием системного псориазического процесса, результатом гепатотоксического воздействия препаратов в процессе терапии псориаза или же патология гепатобилиарной системы является своеобразным «триггерным» фактором развития заболевания.

Безусловно, системность воспалительного процесса при псориазе и наличие у пациентов коморбидных заболеваний вносит определенные коррективы и в наше понимание механизмов развития заболевания, долгосрочного прогноза и подходов к лечению. Учитывая все вышеизложенные данные, клиницисту необходимо рассматривать вопрос включения гепатопротективных препаратов в схемы лечения псориаза.

Фосфоглив – современный гепатопротективный препарат, содержащий глицирризиновую кислоту и фосфолипиды. Глицирризиновая кислота связывает свободные кислородные радикалы и оказывает антиоксидантное действие, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), что обеспечивает противовоспалительное действие, а также угнетает продукцию коллагена звездчатыми клетками, способствуя формированию антифибротического эффекта [16, 17]. Фосфолипиды встраиваются в мембраны гепатоцитов, восстанавливают их структуру и активность, оказывая мембранопротективное действие. Данные фармакологические эффекты Фосфоглива обосновывают целесообразность его применения у пациентов с псориазом в различных клинических ситуациях (профилактика ЛПП, повышение эффективности терапевтических мероприятий, контроль над гепатокomorбидностью). Следует отметить, что в инструкции по применению препарата перечислено показание «псориаз» в составе комплексной терапии и препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что облегчает процедуру его назначения. Выпускается в двух лекарственных формах – для внутривенного и перорального введения и может назначаться в виде ступенчатой терапии.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 69 пациентов (41 мужчина и 28 женщин) с вульгарным псориазом в стадии обострения в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст $46,1 \pm 7,9$ года). Длительность заболевания в среднем составила $23,4 \pm 8,5$ года, количество обострений в год – $2,7 \pm 0,6$.

Критерии включения в группу 1: диагностированный псориаз, ограниченный процесс (PASI < 10 баллов), наличие неалкогольной жировой болезни печени, повышение уровня аминотрансфераз (активность сывороточных аминотрансфераз не превышает четырех норм), отсутствие алкогольного гепатита. Критерии включения в группу 2: диагностированный псориаз, распространенная форма (PASI > 10 баллов), прием метотрексата или циклоспорина.

В зависимости от степени тяжести пациенты были разделены на две группы: группа 1 – ограниченный псориаз (PASI < 10 баллов) с выделением подгрупп 1А и 1В, группа 2 – распространенный псориаз (PASI > 10 баллов).

Таблица 2
Гепатоморбидность у находившихся
под наблюдением пациентов

Группа	Диагноз	Количество пациентов
Группа 1А (n = 16)	Неалкогольная жировая болезнь печени	16 (100%)
	Гепатит В	1 (6,3%)
	Гепатит С	– (0,0%)
Группа 1В (n = 16)	Неалкогольная жировая болезнь печени	16 (100%)
	Гепатит В	1 (6,3%)
	Гепатит С	– (0,0%)
Группа 2 (n = 37)	Неалкогольная жировая болезнь печени	8 (21,6%)
	Гепатит В	– (0%)
	Гепатит С	1 (2,7%)

Таблица 3
Результаты терапии в подгруппах 1А и 1В

Параметр	До терапии	После терапии
PASI (баллы)	1А группа: $8,3 \pm 0,9$ 1В группа: $8,6 \pm 1,1$	1А группа: $1,3 \pm 0,5^*$ 1В группа: $2,4 \pm 0,4^*$
ДИКЖ (баллы)	1А группа: $9,6 \pm 1,4$ 1В группа: $9,8 \pm 1,7$	1А группа: $2,6 \pm 0,7^*$ 1В группа: $3,3 \pm 1,2^*$
АЛТ (Ед/л) Норма: 4–32	1А группа: $46,7 \pm 9,2$ 1В группа: $51,3 \pm 8,6$	1А группа: $21,6 \pm 7,9^*$ 1В группа: $47,5 \pm 5,8$
АСТ (Ед/л) Норма: 4–31	1А группа: $39,1 \pm 7,2$ 1В группа: $38,6 \pm 8,1$	1А группа: $22,4 \pm 6,5^*$ 1В группа: $35,8 \pm 5,7$
ЩФ (МЕ/л) Норма: 64–306	1А группа: $187,5 \pm 49,3$ 1В группа: $136,2 \pm 52,7$	1А группа: $155,7 \pm 54,9$ 1В группа: $142,8 \pm 61,3$
Общий билирубин (мкмоль/л) Норма: 3,4–21,4	1А группа: $12,7 \pm 3,5$ 1В группа: $13,6 \pm 4,7$	1А группа: $11,2 \pm 2,8$ 1В группа: $12,9 \pm 3,1$
СОЭ (мм/ч) Норма: 2–15	1А группа: $6,8 \pm 2,1$ 1В группа: $5,9 \pm 2,4$	1А группа: $6,3 \pm 2,2$ 1В группа: $5,7 \pm 2,3$
СРБ (мг/л) Норма: менее 5	1А группа: $3,7 \pm 0,8$ 1В группа: $3,9 \pm 0,6$	1А группа: $4,1 \pm 0,5$ 1В группа: $3,7 \pm 0,4$

Примечание: * – достоверное различие с показателем до терапии, при $p < 0,01$.

Пациенты подгруппы 1А ($n = 16$) получали топическую терапию (фиксированная комбинация «кальципотриол + бетаметазон») и Фосфоглив, пациенты подгруппы 1В ($n = 16$) получали только топическую терапию препаратом с фиксированной комбинацией. Фосфоглив назначали по следующей схеме: Фосфоглив, лиофилизат по 5 г в день внутривенно струйно – однократно в сутки – 10 дней, затем Фосфоглив Форте по одной капсуле (65 мг глицирризиновой кислоты + 300 мг фосфолипидов) три раза в день 2 месяца.

Пациенты группы 2 ($n = 37$) были разделены на две подгруппы. Больные подгруппы 2А ($n = 20$) получали системную терапию (метотрексат 15–25 мг в неделю 6 месяцев или ацитретин – 25–50 мг в сутки 2 месяца, затем 25 мг в сутки 4 месяца) и фосфоглив, в качестве топической терапии больные использовали увлажняющие средства с 10%-ной мочевиной два раза в день. Фосфоглив назначали по следующей схеме: Фосфоглив, лиофилизат по 5 г в день внутривенно струйно – однократно в сутки 10 дней, затем Фосфоглив Форте по одной капсуле три раза в день до 6 месяцев (на протяжении всего курса системной терапии метотрексатом или ацитретином). Больные подгруппы 2В ($n = 17$) получали системную терапию метотрексатом 15–25 мг в неделю 6 месяцев или ацитретин 25–50 мг в сутки 2 месяца, затем 25 мг в сутки 4 месяца, в качестве

топической терапии больные использовали увлажняющие средства с 10%-ной мочевиной два раза в день.

Пациентам группы 1 проводили клинические методы исследования (индекс PASI, индекс ДИКЖ), клинический и биохимический анализы крови (СОЭ, СРБ, трансаминазы, щелочная фосфатаза, общий билирубин) до терапии и через 2 месяца. Все пациенты группы 2 до и в контрольных точках 1, 2 и 6 месяцев проходили обследование: индекс PASI; индекс ДИКЖ; клинический и биохимический анализы крови (СОЭ, СРБ, трансаминазы, щелочная фосфатаза, общий билирубин).

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

Результаты исследования

Эффективность лечения у пациентов с ограниченным псориазом оценивалась с учетом клинических индексов PASI и ДИКЖ. До терапии значение индекса PASI в подгруппе 1А составило $8,3 \pm 0,9$ балла, после лечения снижение PASI на 75 % наблюдалось у всех пациентов, при этом PASI 100 достигли 87,5 % пациентов. До терапии значение индекса PASI в подгруппе 1В составило $8,6 \pm 1,1$ балла, после лечения снижение PASI на 75 % наблюдалось у 87,5 % пациентов, при этом PASI 100 достигли 68,7 % пациентов. Среднее снижение индекса PASI в подгруппе 1А было у 84,3 %, в подгруппе 1В – у 72,1 %. Индекс ДИКЖ редуцировал в подгруппе 1А на 72,9 %, в подгруппе 1В – на 66,3 %. Таким образом, комплексное лечение показало более высокую эффективность в отношении купирования клинических симптомов псориаза и повышения качества жизни пациентов (табл. 3).

У всех пациентов группы 1 диагностировалась неалкогольная жировая болезнь печени. Основные симптомы включали неопределенное ощущение дискомфорта в правом верхнем квадранте живота, не имеющее отчетливой связи с действием каких-либо провоцирующих факторов, повышение трансаминаз, гепатомегалия по данным УЗИ, большинство пациентов с НАЖБП имели и другие проявления метаболического синдрома (избыточная масса тела, симптомы нарушения углеводного обмена и артериальной гипертензии). После терапии у пациентов подгруппы 1А (терапия включала курс Фосфоглива / Фосфоглива Форте) достоверно значимо снизилось количество трансаминаз, в подгруппе 1В динамика отсутствовала (табл. 3).

До терапии значение индекса PASI в подгруппе 2А составило $18,7 \pm 2,3$ балла, после курса лечения (6 месяцев) снижение PASI на 75 % наблюдалось у 90,0 % пациентов, при этом PASI 100 достигли 60,0 % пациентов. До терапии значение индекса PASI в подгруппе 2В составило $17,9 \pm 2,1$ балла, после лечения снижение PASI на 75 % наблюдалось у 70,6 % пациентов, при этом PASI 100 достигли 47,1 % пациентов. Среднее снижение индекса PASI в подгруппе 2А составило 82,9 %, в подгруппе 2В – 61,6 %. Индекс ДИКЖ редуцировал в подгруппе 2А на 77,0 %, в подгруппе 2В – на 60,2 %. Таким образом, комплексное лечение показало более высокую эффективность в отношении купирования клинических симптомов псориаза и повышения качества жизни пациентов (табл. 4).

Таблица 4
Результаты терапии в подгруппах 2А и 2В

Параметр	До терапии	2 месяца терапии	6 месяцев терапии
PASI (баллы)	2А группа: 18,7 ± 2,3 2В группа: 17,9 ± 2,1	2А группа: 9,2 ± 1,4* 2В группа: 11,1 ± 1,7*	2А группа: 4,2 ± 0,6* 2В группа: 6,9 ± 1,1*
ДИКЖ (баллы)	2А группа: 13,5 ± 2,6 2В группа: 12,8 ± 2,2	2А группа: 7,1 ± 0,9* 2В группа: 8,7 ± 1,0*	2А группа: 3,1 ± 1,7* 2В группа: 5,1 ± 1,4*
АЛТ (Ед/л) Норма: 4–32	2А группа: 26,5 ± 4,7 2В группа: 21,8 ± 6,2	2А группа: 24,8 ± 4,3 2В группа: 49,7 ± 5,1*	2А группа: 23,9 ± 4,6 2В группа: 50,3 ± 7,4*
АСТ (Ед/л) Норма: 4–31	2А группа: 19,1 ± 7,5 2В группа: 18,8 ± 6,6	2А группа: 22,9 ± 6,2 2В группа: 41,5 ± 5,4*	2А группа: 23,6 ± 5,7 2В группа: 42,1 ± 6,0*
ШФ (МЕ/л) Норма: 64–306	2А группа: 132,7 ± 59,2 2В группа: 119,6 ± 49,8	2А группа: 109,2 ± 64,7 2В группа: 112,7 ± 54,5	2А группа: 105,8 ± 44,9 2В группа: 102,5 ± 51,2
Общий билирубин (мкмоль/л) Норма: 3,4–21,4	2А группа: 12,9 ± 4,3 2В группа: 13,1 ± 4,1	2А группа: 12,5 ± 3,8 2В группа: 18,4 ± 4,1	2А группа: 11,7 ± 2,1 2В группа: 19,5 ± 3,2
СОЭ (мм/час) Норма: 2–15	2А группа: 13,7 ± 2,1 2В группа: 14,3 ± 2,0	2А группа: 8,3 ± 1,5 2В группа: 9,7 ± 1,3	2А группа: 6,3 ± 1,2* 2В группа: 7,7 ± 2,3*
СРБ (мг/л) Норма: менее 5	2А группа: 6,7 ± 0,9 2В группа: 6,9 ± 0,5	2А группа: 4,2 ± 0,3* 2В группа: 3,9 ± 0,6*	2А группа: 3,1 ± 0,4* 2В группа: 3,7 ± 0,5*

Примечание: * – достоверное различие с показателем до терапии, при $p < 0,01$.

В группе 2 все пациенты получали потенциально гепатотоксические препараты (метотрексат или ацитретин). Через 2 и 6 месяцев в подгруппе 2В отмечалось достоверно значимое, но не критичное повышение трансаминаз, в то время как в подгруппе 2А данные показатели не имели отрицательной динамики. Таким образом, включение в терапевтический комплекс Фосфоглива / Фосфоглива Форте позволяет снижать риски развития лекарственного повреждения печени (ЛПП) на фоне применения потенциально гепатотоксических препаратов.

Обсуждение

Лекарственные поражения печени – это широкий спектр патологических состояний от клинически бессимптомного лабораторного изменения печеночных проб до фульминантной острой печеночной недостаточности в результате применения лекарственных средств, трав или пищевых добавок [18]. К потенциально гепатотоксическим препаратам, которые используются при псориазе, относятся метотрексат, циклоспорин, ацитретин, фотосенсибилизаторы для ПУВА-терапии [19]. К факторам риска развития ЛПП относятся женский пол, пожилой возраст, беременность, неполноценное питание, ожирение, сахарный диабет, заболевания печени и почек, курение, употребление алкоголя [20]. Собственный опыт и данные литературы свидетельствуют о необходимости назначения гепатопротективных препаратов пациентам, которые получают потенциально гепатотоксические препараты, особенно больные с рисками ЛПП. Фосфоглив / Фосфоглив Форте содержит глицирризиновую кислоту и фосфолипиды, данная комбинация способствует восстановлению клеток печени и кожи за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов, повышения выработки адипонектина и мембранопротективного действия [21, 22].

Помимо профилактики ЛПП, комбинация глицирризиновой кислоты и фосфолипидов обладает противовоспалительным эффектом, что вносит вклад в повышение эффективности лечения больных псориазом вне зависимости от степени тяжести. Так, в исследовании

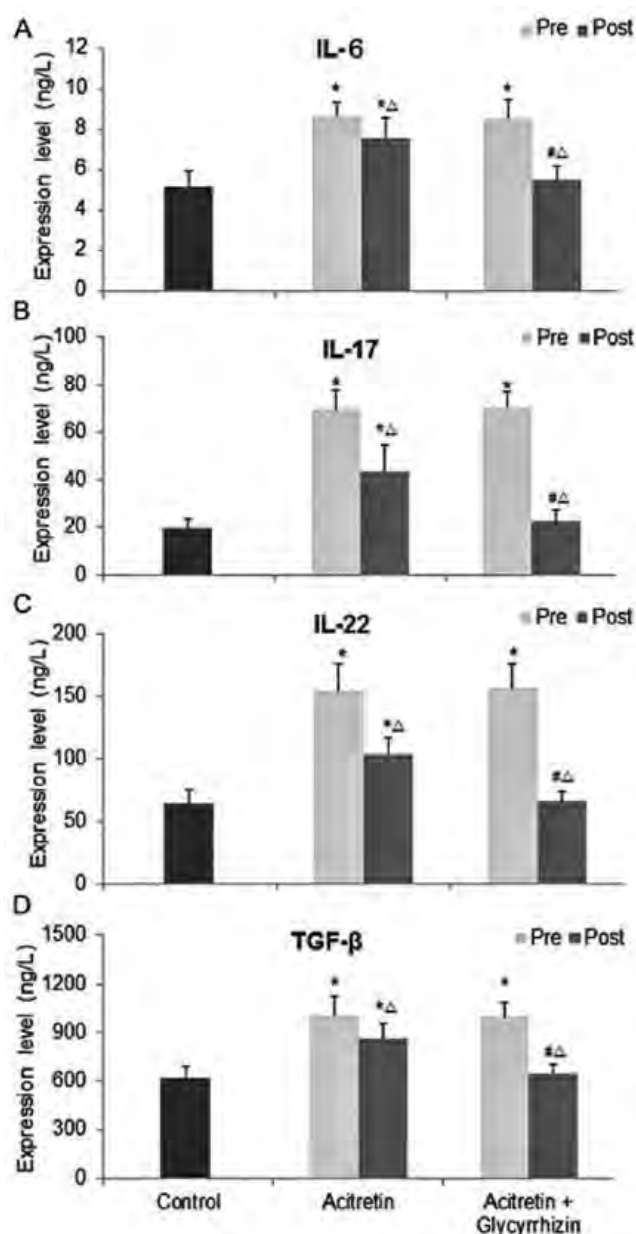


Рисунок. Эффективность глицирризиновой кислоты в комплексной терапии псориаза.

Wen-Zhong Wu и соавт. [23] изучалась эффективность глицирризиновой кислоты в комплексной терапии псориаза (прием ацитретина) и было показано, что в группе комплексной терапии наблюдалось более значимое снижение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО-β) по сравнению с монотерапией ацитретинном (см. рис.), при этом и количество пациентов с отсутствием эффекта было в два раза меньше в группе комбинированной терапии.

Полученные нами данные полностью соотносятся с результатами предшествующих исследований [24] и подтверждают эффективность Фосфоглива / Фосфоглива Форте в комплексном лечении больных псориазом.

Выводы

1. Профилактика развития ЛПП включает соблюдение режима дозирования лекарственных препаратов, рекомендуется избегать полипрагмазии и учитывать межлекарственные взаимодействия. Необходимо осуществлять мониторинг биохимического анализа при назначении потенциально гепатотоксичного препарата и любого препарата пациенту с факторами риска ЛПП, а также оценивать функциональные печеночные тесты перед назначением гепатотоксичных лекарственных препаратов.
2. Фосфоглив / Фосфоглив Форте достоверно снижает активность печеночных аминотрансфераз, способствует повышению эффективности основной терапии псориаза, обладает благоприятным профилем безопасности и не вступает в межлекарственные взаимодействия с препаратами для лечения псориаза.
3. При назначении потенциально гепатотоксических препаратов на весь период их применения целесообразно назначение гепатопротектора, например Фосфоглива / Фосфоглива Форте, который показывает высокую эффективность в профилактике ЛПП.
4. При ограниченном процессе возможно назначение Фосфоглива / Фосфоглива Форте пациентам с отягощенным анамнезом по гепатокоморбидности, что способствует повышению эффективности терапии за счет вклада действия гепатопротектора в противовоспалительный эффект.

Список литературы / References

1. Круглова Л. С., Львов А. Н. Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы). Медицинский Алфавит. Дерматология. 2019. № 26 (401), Т2. С. 44–50.
2. Kuglova L. S., Lvov A. N. Early diagnosis of psoriatic arthritis and the possibility of disease control (literature review). Medical Alphabet. Dermatology. 2019. No. 26 (401), T2. Pp. 44–50.
3. Соколовский Е. В., Круглова Л. С., Понич Е. С. (болеутоляющие) точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. № 5. С. 42–51.
4. Sokolovsky E. V., Kuglova L. S., Ponich E. S. 'Painful' points of systemic therapy with biological drugs for psoriasis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2015. No. 5. Pp. 42–51.
5. Круглова Л. С., Коротаева Т. В. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики. Научно-практическая ревматология. 2020. № 5 (5): 495–502.
6. Kuglova L. S., Korotaeva T. V. A program of medical and social support for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis who are indicated for therapy with genetically engineered biological agents in real clinical practice. Scientific and Practical Rheumatology. 2020. № 5 (5): 495–502.
7. Strauss H. Zur Lehre von der neurogenen und der thyreogenen Glykosurie. Dtsch Med Wochenschr. 1897; 20: 309–312.
8. Reed W. B., Becker S. W., Rohde R., et al. Psoriasis and arthritis. Clinicopathologic study. Arch Dermatol. 1961; 83: 541–548.
9. McDonald C. J., Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. Br J Dermatol. 1978; 99 (5): 469–475.
10. Takeshita J., Grewal S., Langan S. M., Mehta N. N., Ogdie A., Van Voorhees A. S., Gelfand J. M. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar; 76 (3): 377–390.
11. Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориатическая болезнь. Москва. МДВ. 2014. 264 с.
12. Potekhaev N. N., Kuglova L. S. Psoriatic disease. Moscow. MDV. 2014. 264 p.
13. Ganzetti G., Campanati A., Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. World J Hepatol. 2015 Mar 27; 7 (3): 315–26.
14. van der Voort E. A., Koehler E. M., Dowlatshahi E. A., Hofman A., Stricker B. H., Janssen H. L., Schouten J. N., Nijsten T. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. J Am Acad Dermatol. 2014 Mar; 70 (3): 517–24.
15. Kalb R. E., Strober B., Weinstein G., Lebwohl M., Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol. 2009 May; 60 (5): 824–37.
16. Heilmann J., Frings V. G., Geier A., Goebeler M., Kerstan A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis – is there a shared proinflammatory network? J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Apr; 19 (4): 517–528.
17. Pietrzak D., Pietrzak A., Krasowska D., Borzęcki A., Franciszkiewicz-Pietrzak K., Polkowska-Pruszyńska B., Baranowska M., Reich K. Digestive system in psoriasis: an update. Arch Dermatol Res. 2017 Nov; 309 (9): 679–693.
18. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolimoni G. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol. 2009. No. 51. Pp. 758–764.
19. Gisondi P., Del Giglio M., Cozzi A., Girolimoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. Dermatol Ther. 2010 Mar-Apr; 23 (2): 155–9.
20. Yoshida T., Abe K., Ikeda T., Matsushita T., Wake K., Sato T., Sato T., Inoue H. Inhibitory effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide and d-galactosamine-induced mouse liver injury. Eur J Pharmacol. 2007 Dec 8; 576 (1–3): 136–42.
21. Jian-yuan Li, Hong-yan Cao, Ping Liu, Gen-hong Cheng. Therapeutic Potential of Natural Pharmacological Agents in the Treatment of Human Diseases. Volume 2014. BioMed Research International. Article ID872139.
22. Ghabril M., Chalasani N., Björnsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update. Curr Opin Gastroenterol. 2010; 26 (3): 222–6.
23. Ильченко Л. Ю., Корович Т. И. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в ее терапии. Медицинский совет. 2013. № 10. С. 32–37.
24. Ilchenko L. Yu., Korovich T. I. Drug-induced disease of the liver. The role of hepatoprotectors in its therapy. Medical Advice. 2013. No. 10. P. 32–37.
25. Пиманов С. И., Макаренко Е. В. Идиосинкратические лекарственные поражения печени. Медицинский совет. Гастроэнтерология. 2017. № 5. С. 100–107.
26. Pimanov S. I., Makarenko E. V. Idiosyncratic drug-induced liver injury. Medical Advice. Gastroenterology. 2017. No. 5. P. 100–107.
27. Yu J. J., Zhang C. S., Coyle M. E. et al. Compound glycyrrhizin plus conventional therapy for psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33 (2): 279–287.
28. Wen-Zhong Wu, Fu-Ren Zhang. Glycyrrhizin combined with acitretin improve clinical symptom of psoriasis via reducing Th17 cell differentiation and related serum cytokine concentrations. Int J Clin Exp Med 2015; 8 (9): 16266–16272.
29. Орлов Е. В., Коннов П. Е., Котельникова Е. В. Оценка эффективности применения препарата Фосфоглив в комплексной терапии больных псориазом. Фармакотерапия в дерматологии. 2010. № 4. С. 8–12.
30. Orlov E. V., Konnov P. E., Kotelnikova E. V. Evaluation of the effectiveness of the drug Phosphogliv in the complex therapy of patients with psoriasis. Pharmacotherapy in dermatovenereology. 2010. No. 4. P. 8–12.

Статья поступила / Received 26.03.22
Получена после рецензирования / Revised 01.04.22
Принята в печать / Accepted 06.04.22

Сведения об авторах

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

Руднева Наталья Сергеевна, к.м.н., гл. внештатный специалист – дерматовенеролог-косметолог Минздрава Тульской области, гл. врач², доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней курса дерматовенерологии³. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0001-9638-2290

Егоян Грачик Гегамович, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: gg.egoyan@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-5234-6703

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

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

³Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

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

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci, professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology, vice-rector for academic affairs¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Rudneva Natalya S., PhD Med, chief freelance dermatovenereologist-cosmetologist of the Ministry of Health of the Tula Region, chief physician², associate professor at Dept of Propaeudics of Internal Diseases, course of dermatovenereology³. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0001-9638-2290

Egoyan Grachik G., resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: gg.egoyan@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-5234-6703

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

³Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

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

Для цитирования: Круглова Л. С., Руднева Н. С., Егоян Г. Г. Вопросы применения гепатопротекторов при псориазе: показания и эффективность. Медицинский алфавит. 2022; (8): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-61-66>

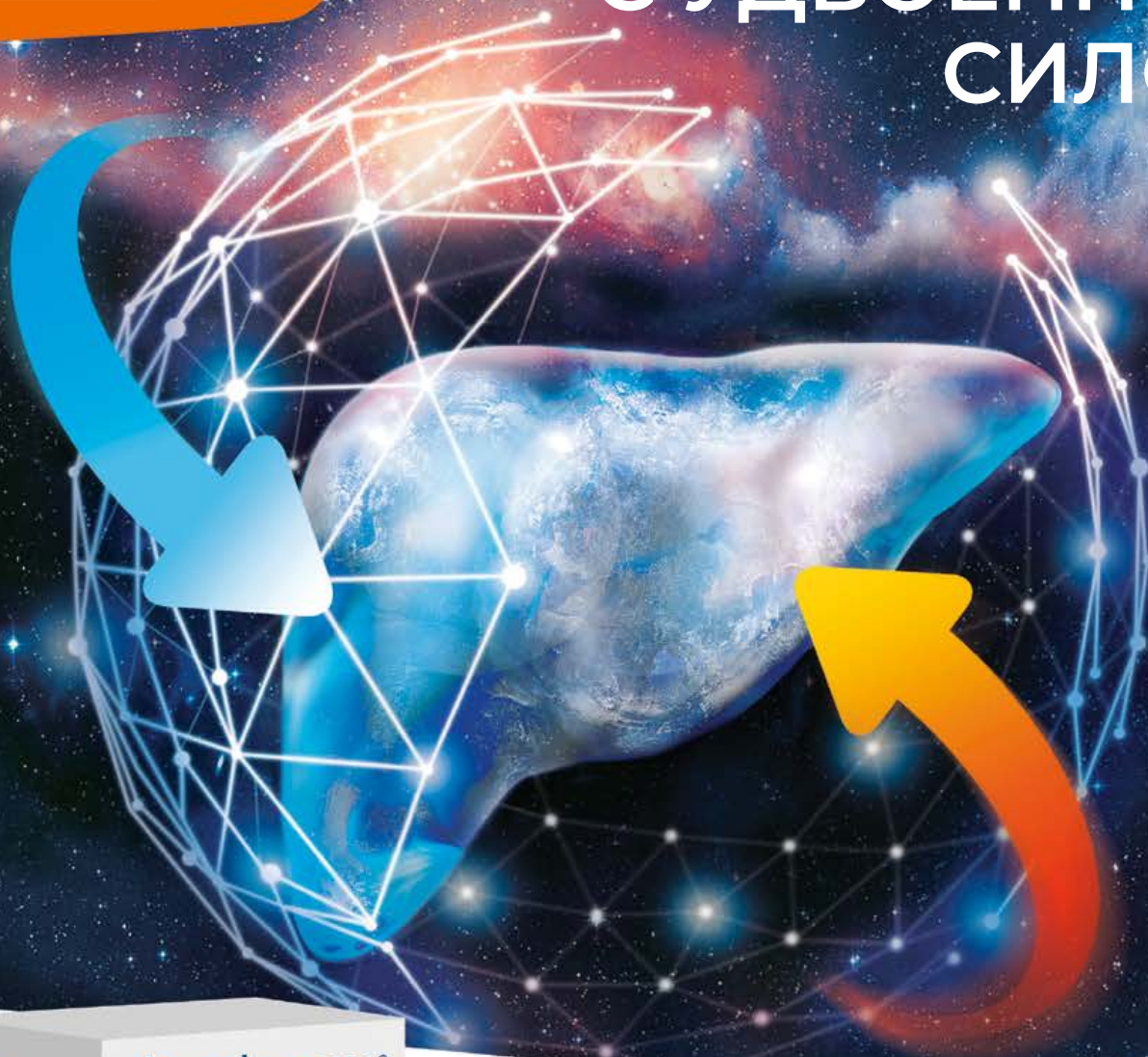
For citation: Kruglova L. S., Rudneva N. S., Egoyan G. G. Issues of use of hepatoprotectors in psoriasis: Indications and effectiveness. Medical alphabet. 2022; (8): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-61-66>.



Фосфоглив®

phs Фармстандарт

Забота о печени С УДВОЕННОЙ СИЛОЙ



Гепатопротектор с
противовоспалительной активностью^{1,4}



Обладает антиоксидантным и
антифибротическим действием^{1,2,3}



Применяется на всех стадиях
поражения печени^{1,2,3}



Способствует облегчению течения
псориаза и снижению частоты рецидивов⁵

1. Данные из Инструкции по медицинскому применению препарата Фосфоглив 2. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/PO2-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. РЖГК. 2017; 2 (27): 34-43 3. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И. и др. Результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового пострегистрационного клинического исследования (IV фаза) по изучению эффективности и безопасности препарата Фосфоглив в терапии пациентов с алкогольной болезнью печени «Ягуар» (PHG-M2/PO3-12). РЖГК. 2017; № 27 (3): 57-68 4. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения Фосфогливом // Лечебное дело. - № 3. - С. 66-74 5. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т., Соболев В.В., Корсунская И.М. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом // Эффективная фармакотерапия. 2018; 21: 26-30

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Системный изотретиноин в терапии себорейного дерматита тяжелого течения

Е. М. Маркелова

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты оценки эффективности влияния изотретиноина в качестве основной медикаментозной терапии у пациентов с упорными и тяжелыми формами себорейного дерматита.

Материалы и методы. 20 пациентов в процессе исследования применяли системный изотретиноин в дозе 10 мг через день в течение 12 недель. Оценка качества терапии производилась с учетом динамики показателей на 8-й и на 12-й неделях. Для оценки эффективности терапии использовались шкалы оценки дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) и анкеты дерматологического индекса качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Результаты. По данным оценки индекса ДИШС, наибольшая эффективность применения препарата проявлялась в уменьшении эритемы кожи в процентном соотношении от 76 % на 8-й неделе лечения до 91 % на 12-й неделе лечения от их первоначальных проявлений. Кроме того, выраженный эффект был выявлен в показателях симптомов зуда кожи от 83 до 97 % и показателях шелушения от 79 до 95 % соответственно. Также на основании опросника DLQI полученные данные продемонстрировали отчетливое улучшение показателей качества жизни пациентов как на 8-й неделе лечения, так и после завершения терапии на 12-й неделе: с 79 % на 8-й неделе до 97 % после лечения.

Выводы. Использование низких доз системного изотретиноина зарекомендовало себя как эффективный метод медикаментозной терапии себорейного дерматита тяжелого течения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: себорейный дерматит, качество жизни, изотретиноин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Systemic isotretinoin in treatment of severe seborrheic dermatitis

E. M. Markelova

Polyclinic No. 5, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents the results of evaluating the effectiveness of isotretinoin as the main drug therapy in patients with persistent and severe forms of seborrheic dermatitis.

Materials and methods. 20 patients used systemic isotretinoin at a dose of 10 mg every second day for 12 weeks. The assessment of the quality of therapy was carried out by taking into account the dynamics of indicators at the 8th and 12th weeks. To assess the effectiveness of therapy evaluation scales of the dermatological index of the symptom scale and questionnaires of the dermatologists' quality of life index DLQI (Dermatologists' Quality of Life Index) were used.

Results. According to the assessment of the scale of the dermatological index of symptoms, the greatest effectiveness of the drug was manifested in a decrease in skin erythema as a percentage from 76 % at the 8th week of treatment to 91 % at the 12th week of treatment from their initial manifestations. In addition, a pronounced effect was found in indicators of itching symptoms from 83 % to 97 % and desquamation from 79 % to 95 %, respectively. In addition, based on the DLQI questionnaire (Quality of Life Index in Dermatology), the data obtained demonstrated a distinct improvement in the quality of life of patients: both at the 8th week of treatment and after completion of therapy at the 12th week. From 79 % at week 8 to 97 % after treatment.

Conclusions. The use of low doses of systemic isotretinoin proved to be an effective method of drug therapy for severe seborrheic dermatitis.

KEY WORDS: seborrheic dermatitis, quality of life, isotretinoin.

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

Актуальность проблемы

Себорейный дерматит – хронический воспалительный рецидивирующий дерматоз, характеризующийся образованием эритематозно-сквамозных высыпаний, цвет которых варьируется от светло-розового до ярко-красного, часто с выраженным шелушением на поверхности очагов. Характер шелушения изменяется от мелкопластинчатого до образования выраженных чешуйко-корок ярко-желтого цвета. Локализация воспалительных элементов при себорейном дерматите на коже имеет вариабельный характер. Как правило, СД развивается на волосистой части головы и на участках кожи с высокой плотностью сальных желез – на лице (область межбровья, бровей, бороды и усов), в области наружного слухового прохода. Высыпания могут также отмечаться на коже груди и верхней части спины [1].

Данные высыпания на коже и множественные симптомы течения СД, такие как выраженное шелушение и зуд, оказывают значительное негативное влияние на качество жизни пациента. Особенно часто психоэмоциональные расстройства, вызванные СД, выявляются у таких групп пациентов, как женщины различного возраста и подростки – группы, наиболее склонные к эмоциональным переживаниям по поводу дефектов внешности. Большинство пациентов среди всех описываемых проблем нередко отмечают вынужденные трудности, связанные с поиском одежды, на которой не видны слущенные чешуйки, «перхоть». Пациенты описывают свои проблемы на работе, учебе и в семье, вызванные избеганием окружающими близких контактов с данным пациентом. При этом зачастую даже незначительные

проявления «перхоти» могут приводить к выраженным проявлениям дисморфобии у подверженных к эмоциональным переживаниям пациентов.

Множественные серии наблюдений показывают, что СД встречается среди всех групп населения, однако дебют заболевания чаще всего приходится на пубертатный период. Распространенность этой патологии среди всего населения составляет около 3 %, а среди лиц молодого возраста частота возникновения СД может достигать 5–6 % [2]. Часто себорейный дерматит встречается у пациентов с различными коморбидными патологиями, такими как сахарный диабет II типа, метаболический синдром, различные неврологические заболевания, эндокринологические нарушения, а также ВИЧ-положительный статус.

Патогенез развития СД до конца не изучен. По данным многочисленных исследований, существует предположение, что основными триггерами развития патологии являются нарушение иммунного ответа, влияние нейрогенных факторов и гормональных изменений, стимуляция организма провоцирующими факторами, такими как стресс, обострение хронических заболеваний, перенесенные инфекции, а также возрастающая патологическая активность сальных желез.

Выделяют основные положения развития себорейного дерматита, клинически значимые для верификации диагноза в зависимости от стадии заболевания и тяжести поражения кожных покровов. Изначально происходит качественное и количественное изменение кожного себума, в результате чего наблюдается активное патологическое увеличение количества липофильных грибов – комменсалов рода *Malassezia*, использующих для поддержания своей жизнедеятельности продукты себума, а именно насыщенные жирные кислоты [3]. Далее грибы преобразуют насыщенные жирные кислоты в ненасыщенные свободные жирные кислоты (олеиновую и арахидоновую) и перекиси липидов, которые, в свою очередь, активируют каскад воспалительных реакций и приводят к шелушению кожи.

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

Таким образом, себорейный дерматит манифестирует за счет патологического роста липофильных грибов-комменсалов рода *Malassezia*, триггером активации которых является чрезмерная секреция кожного себума, представляющего собой необходимые для роста микроорганизмов скопления жирных кислот. Нарушение продукции кожного себума происходит под влиянием патологических изменений макроорганизма с развитием воспалительных процессов в коже. Соответственно современные методы медикаментозной терапии требуют персонализированного подхода к терапии с учетом увеличения числа пациентов, резистентных к основным существующим методам консервативной терапии данной нозологии [5].

К настоящему времени проведено некоторое количество исследований [6, 7, 8], описывающих применение изотретиноина в качестве основного препарата для лечения тяжелых форм СД. Фармакологические эффекты препарата, такие как тормозящее воздействие на пролиферацию протоков сальных желез, активация базального апоптоза себоцитов, а также снижение выработки кожного себума, позволяют предположить, что данные механизмы действия обеспечат в полной мере положительный эффект применения изотретиноина в лечении упорных, не поддающихся лечению тяжелых форм СД [9].

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании проводилось изучение влияния изотретиноина в качестве основной медикаментозной терапии у пациентов, резистентных к основным препаратам, применяющимся в лечении СД, и имеющих в анамнезе упорные и тяжелые формы вышеописанной патологии.

Целью исследования являлись научное обоснование и оценка эффективности применения системного изотретиноина, а также разработка комплексного метода лечения пациентов с тяжелыми формами СД.

В исследовании принимали участие 20 пациентов в возрасте от 25 до 50 лет с различной локализацией себорейного дерматита. 13 пациентов отмечали высыпания исключительно на волосистой части головы, у семи процесс носил распространенный характер с локализацией высыпания как на волосистой части головы и области наружного слухового прохода, так и в области лица (межбровье, лоб, носогубные складки). Основные жалобы пациентов были связаны со значительными высыпаниями на коже лица и ВЧГ, ввиду которых пациенты испытывали изменения психоэмоционального фона, а также значимые неудобства, оказывавшие влияние на восприятие пациента в социуме. В числе основных клинических проявлений пациентами были отмечены выраженный зуд, чувство жжения, эритема и шелушение кожи.

В процессе исследования все пациенты применяли системный изотретиноин в дозе 10 мг через день в течение 12 недель. Оценка качества терапии производилась на 8-й и на 12-й неделях.

Эффективность терапии оценивалась с помощью шкалы оценки дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИСШ) и анкеты дерматологического индекса качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index).

ДИСШ оценивает три главных симптома, такие как зуд и жжение, эритема, шелушение кожи. Оценка проводилась по 4-балльной шкале (где 0 баллов – нет клинических проявлений, а 3 балла – выраженные проявления и высокий уровень дискомфорта).

Для оценки степени психоэмоционального отрицательного влияния СД на социально важные аспекты жизни пациента использовалась стандартная шкала дерматологического индекса качества жизни DLQI, также с градацией значений по 4-балльной системе (где 0 – совершенно не беспокоит, 1 – беспокоит незначительным образом, 2 – беспокоит сильно, 3 – беспокоит очень сильно). В дальнейшем производилась оценка суммы баллов: 0–1 – нет существенного влияния на жизнь пациента; 2–5 – незначительное влияние себорейного дерматита на жизнь пациента; 6–10 – умеренное влияние на жизнь

Таблица
Динамика индекса ДИШС до и после лечения

Клинический признак	0-я неделя	8-я неделя	Динамика по сравнению с 0-й неделей (%)	12-я неделя	Динамика по сравнению с 0-й неделей (%)
Зуд	2,0560 ($\pm 0,8726$)	0,3333 ($\pm 0,485$)	83	0,0556 ($\pm 0,2357$)	97
Эритема	1,8330 ($\pm 1,0431$)	0,4444 ($\pm 0,6157$)	76	0,1667 ($\pm 0,3834$)	91
Шелушение	1,8890 ($\pm 0,8323$)	0,3889 ($\pm 0,6076$)	79	0,0556 ($\pm 0,2357$)	95

Примечание: при $p < 0,05$ в сравнении между подгруппами.

пациента; 11–20 – выраженное влияние на жизнь пациента; 21–30 – сильнейшее влияние на жизнь пациента.

Результаты исследования

Из 20 пациентов 18 завершили лечение (90% начавших использование терапии). В ходе лечения двое пациентов самостоятельно отменили прием препарата на 6–8-й неделе. Со слов пациента, причиной самостоятельной отмены препарата являлось клиническое улучшение течения СД.

Результаты исследований в соответствии с дерматологическим индексом шкалы симптомов выявили положительную динамику таких показателей (симптомов), как уменьшение эритемы кожи в процентном соотношении от 76% на 8-й неделе лечения до 91% на 12-й неделе лечения от их первоначальных проявлений. Более выраженный эффект по результатам оценки клинических признаков был выявлен в значительной степени в показателях симптомов зуда кожи от 83 до 97% и показателях шелушения от 79 до 95% соответственно, данные приведены в таблице.

Также на основании опросника DLQI (Dermatology Life Quality Index) полученные данные продемонстрировали отчетливое улучшение показателей качества жизни пациентов как на 8-й неделе лечения, так и после завершения проводимой терапии на 12-й неделе. Так, среднее значение показателей изменилось с 17,167 ($\pm 6,802$) в начале лечения до 3,556 ($\pm 4,355$) на 8-й неделе и 0,556 ($\pm 0,6157$) после завершения лечения, что в процентном соотношении составило изменение показателей в лучшую сторону: на 79% – на 8-й неделе и на 97% – после лечения (см. рис.).

Заключение

Принимая во внимание то, что себорейный дерматит (СД) – один из самых распространенных дерматозов, поиск более эффективных современных лекарственных средств и новых подходов к его лечению является все более актуальной проблемой в дерматовенерологии.

Полученные данные свидетельствуют о возможном и перспективном направлении применения изотретиноина в качестве препарата выбора для лечения пациентов с устойчивой и тяжелой формами СД. Применение шкалы

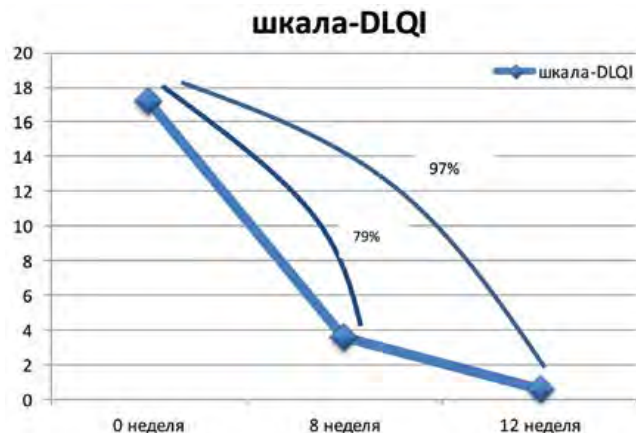


Рисунок. Изменение показателей качества жизни пациентов на 8-й неделе лечения и после завершения терапии на 12-й неделе.

оценки улучшения качества жизни пациентов и шкалы изменений выборочных, но основных показателей ДИШС, таких как эритема, зуд, шелушение при СД, выявило значительное уменьшение симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Это обуславливает более выраженную комплаентность к лечению. Необходимо дальнейшее исследование возможности применения ретиноидов в терапии СД.

Список литературы / References

- Borda L.J., Wikramanayake T.C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. J Clin Invest Dermatol. 2015; 3 (2): 10.
- Sébastien Menzinger, Emmanuel Laffitte. Dermite séborrhéique: manifestations cliniques et prise en charge. Rev Med Suisse 2011; volume 7. 752–758.
- 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, 03 March 2020. Issue 5 p. 481–489.
- Монохов 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. Wedge. dermatol. and venerol. 2010. No. 1. S. 79–82.
- Gupta A.K., 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>
- De Souza Leão Kamamoto C., Sanudo A., Hassun K.M., 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>
- Orfanos C.E., Zouboulis C.C. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. Dermatology. 1998; 196 (1): 140–147. <https://doi.org/10.1159/000017848>
- King K., Jones D.H., Daltrey D.C., Cunliffe W.J. A double-blind study of the effects of 13-cisretinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. Br J Dermatol. 1982; 107 (5): 583–90.
- Kamamoto C.S.L. et al. Cutaneous fungal microbiome: Malassezia yeasts in seborrheic dermatitis scalp in a randomized, comparative and therapeutic trial. Dermato-endocrinology. Vol. 9, 1 e1361573. 23 Oct. 2017. DOI: 10.1080/19381980.2017.1361573.

Статья поступила / Received 24.03.22
Получена после рецензирования / Revised 31.03.22
Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторе

Маркелова Екатерина Максимовна, врач-дерматовенеролог, косметолог.
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 author

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

Polyclinic No. 5, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Маркелова Е.М. Системный изотретиноин в терапии себорейного дерматита тяжелой степени. Медицинский алфавит. 2022; (8): 68–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-68-70>

For citation: Markelova E.M. Systemic isotretinoin in treatment of severe seborrheic dermatitis. Medical alphabet. 2022; (8): 68–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-68-70>

Выбор терапии псориаза: ингибирование ИЛ-23 p19 – данные клинических исследований и реальной практики

А. А. Хотко¹, М. Ю. Помазанова¹, М. И. Глузмин¹, М. В. Дурлештер²

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

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты клинических исследований и реальной практики эффективности и безопасности применения нового генно-инженерного биологического препарата Рисанкизумаб. Скайризи (рисанкизумаб) – инновационный препарат, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело – иммуноглобулин класса G1 (IgG1), которое специфически ингибирует цитокин ИЛ-23 путем связывания с его субъединицей p19. Считается, что цитокин ИЛ-23, участвующий в воспалительных процессах, связан с рядом хронических иммуноопосредованных заболеваний, включая псориаз. По данным прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований, рисанкизумаб превосходит по эффективности в краткосрочной и, что особенно важно, долгосрочной перспективе большинство ГИБП, в том числе ингибиторы ФНО-α, секукинумаб, устекинумаб. В исследованиях ulIMMa-1 и ulIMMa-2 через 16 недель лечения препаратом Скайризи были достигнуты показатели sPGA 0/1 и PASI 90 ($p < 0,001$). После 16 недель лечения в обоих исследованиях большинство больных достигли sPGA 0/1 (88 и 84% соответственно), а PASI 90 в обоих исследованиях достигли 75% больных, получавших Скайризи. По данным открытого расширенного исследования LIMMifless после завершения ulIMMa-1 и –2 (на основе анализа LOCF) доля пациентов, получавших Скайризи до 2,5 года (136 недель), удерживающих PASI 90 и PASI 100, составила 87 и 63% соответственно. Одним из потенциальных преимуществ ингибиторов ИЛ-23 также является длительное поддержание достигнутого эффекта после прекращения лечения. В период наблюдения пациентов в ходе рандомизированных контролируемых исследований III фазы были получены данные о высокой безопасности препарата и отсутствии существенных рисков в отношении серьезных инфекций, сердечно-сосудистых событий, злокачественных новообразований. Препарат эффективен при недостаточном ответе на адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб. В статье представлены два клинических случая применения рисанкизумаба у пациентов разного возраста с тяжелым псориазом, с неэффективностью либо непереносимостью системной терапии, а также в связи с ускользанием эффекта от ранее проводимых методов лечения. У всех пациентов удалось достигнуть PASI 90/100. Нежелательные явления не отмечались.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вульгарный псориаз, интерлейкин-23, рисанкизумаб, эффективность, безопасность, PASI 90, PASI 100.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of therapy for psoriasis: inhibition of IL-23 p19 – data from clinical studies and real practice

A. A. Hotko¹, M. Yu. Pomazanova¹, M. I. Gluzmin¹, M. V. Durleshter²

¹Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

SUMMARY

The article presents the results of clinical studies and real practice of the effectiveness and safety of the use of a new genetically engineered biological drug Risankizumab. Skyrizi (risankizumab) is an innovative drug, it is a humanized monoclonal antibody – immunoglobulin class G1 (IgG1) – which specifically inhibits the cytokine IL-23 by binding to its subunit p19. It is believed that cytokine IL-23, involved in inflammatory processes, is associated with a number of chronic immune-mediated diseases, including psoriasis. According to direct comparative randomized clinical trials, risankizumab is superior in effectiveness in the short term and, most importantly, in the long term most genetically engineered biologic drugs, including TNF-α inhibitors, secukinumab, ustekinumab. In the ulIMMa-1 and ulIMMa-2 studies, sPGA 0/1 and PASI 90 ($p < 0,001$) were achieved after 16 weeks of treatment with Skyrizi. After 16 weeks of treatment in both studies, the majority of patients achieved sPGA 0/1 (88% and 84%, respectively), and PASI 90 in both studies reached 75% of patients receiving Skyrizi. According to the LIMMifless open extended study, after completion of ulIMMa-1 and –2 (based on LOCF analysis), the proportion of patients receiving Skyrizi up to 2.5 years (136 weeks) withholding PASI 90 and PASI 100 was 87% and 63%, respectively. One of the potential advantages of IL-23 inhibitors is also the long-term maintenance of the achieved effect after treatment cessation. During patient management in the course of randomized controlled trials of phase 3, data were obtained on the high safety of the drug and the absence of significant risks in relation to serious infections, cardiovascular events, malignant neoplasms. The drug is effective in case of insufficient response to adalimumab, ustekinumab, secukinumab. The article presents two clinical cases of the use of risankizumab in patients of different ages with severe psoriasis, with inefficiency or intolerance to systemic therapy, as well as in connection with the eluding effect of previously conducted treatment methods. PASI 90/100 was achieved in all patients. No adverse events were observed.

KEY WORDS: vulgar psoriasis, interleukin-23, risankizumab, efficacy, safety, PASI 90, PASI 100.

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

Введение

В последние годы произошла эволюция в представлении о сути псориазического процесса. Вместо исключительно заболевания кожи данный дерматоз стали ассоциировать с системным патологическим процессом в организме больных, взаимосвязанным с Т-лимфоцитами [1]. Причины развития псориаза сложны и определяются в первую очередь

аберрантным иммунным ответом в коже, модифицируемым генетической восприимчивостью и различными стимулами (стресс, травма кожи, инфекция и прием препаратов) [2].

В пользу системного характера псориаза свидетельствуют ряд фактов. Прежде всего, это иммунопатогенез заболевания, многие аспекты которого были существенным образом уточнены в связи с разработкой новых классов те-

рапевтических средств – селективных ингибиторов сигнальных путей и генно-инженерных биологических препаратов. В настоящее время показано, что иммунопатофизиологический процесс запускается в организме путем презентации различных антигенов дендритными антиген-презентирующими клетками, что стимулирует образование и выброс Т-клетками IL-12 и IL-23, в результате чего происходит пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов на две субпопуляции – Th-1 и Th-17. Последние начинают экспрессировать гены, ответственные за синтез и последующий выброс в ткани большого числа провоспалительных цитокинов, хемокинов и иных медиаторов воспалительного процесса. Так, Th-1 преимущественно стимулирует выработку IL-2, IFN- γ , TNF- α , играющих важную роль в генерации и поддержании воспалительного процесса. Th-17 вырабатывают IL-21 и IL-22 (обеспечивают защиту организма от разнообразных патогенов), а также IL-17. Последний мощно стимулирует и способен оркестрировать процессы тканевого воспаления и индуцировать активацию и гиперпролиферацию кератиноцитов кожи. В свою очередь, сами кератиноциты в условиях тканевого воспаления обладают способностью усиливать экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в коже приводит к акантозу и нарушениям дифференцировки кератиноцитов эпидермиса [3–5].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в последние годы стали использоваться в лечении больных псориазом значительно чаще, что связано с их таргетным действием на ключевые звенья патогенеза данного дерматоза, высокой терапевтической эффективностью, приемлемой безопасностью, возможностью применения в долгосрочной перспективе, в том числе у лиц с резистентностью к другим методам и средствам лечения, способностью оказывать терапевтическое действие не только в отношении кожных проявлений заболевания, но также при ониходистрофиях и псориатическом артрите [6].

Существенно расширился перечень ГИБП для лечения псориаза у пациентов. В настоящее время применяются ингибиторы следующих интерлейкинов: TNF- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол), IL-12, –23 (устекинумаб), IL-23 (гуселькумаб) [6].

Скайризи (рисанкизумаб) – инновационный препарат, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело – иммуноглобулин класса G1(IgG1), которое специфически ингибирует цитокин ИЛ-23 путем связывания с его субъединицей p19. Считается, что цитокин ИЛ-23, участвующий в воспалительных процессах, связан с рядом хронических иммуно-опосредованных заболеваний, включая псориаз.

В апреле 2019 года Скайризи получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, являющихся кандидатами на проведение системной терапии или фототерапии. Утвержденная доза Скайризи составляет 150 мг (две инъекции по 75 мг), которая вводится подкожно на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 12 недель. В апреле 2019 года Скайризи также был одобрен Европейским медицинским агентством. В сентябре 2020 года препарат был одобрен Минздравом России для лечения бляшечного псориаза

и активного псориатического артрита у взрослых пациентов. Исследования рисанкизумаба III фазы при псориазе, болезни Крона и псориатическом артрите продолжаются [7].

В исследованиях ultIMMa-1 и ultIMMa-2 через 16 недель лечения препаратом Скайризи были достигнуты сопереимчивые конечные точки: показатели sPGA 0/1 и PASI 90 ($p < 0,001$) [8, 11]. После 16 недель лечения в обоих исследованиях большинство больных достигли sPGA 0/1 (88 и 84 % соответственно), а PASI 90 в обоих исследованиях достигли 75 % больных, получавших Скайризи [8, 11]. По данным открытого расширенного исследования LIMMitless после завершения UltIMMa-1 и -2 (на основе анализа LOCF) доля пациентов, получавших Скайризи до 2,5 года (136 недель), удерживающих PASI 90 и PASI 100, составила 87 и 63 % соответственно [11].

Скайризи продемонстрировал преимущество по сравнению с адалимумабом в исследовании IMMvent, когда на 16-й неделе показателя PASI 90 достигли 72 % пациентов по сравнению с 47 % пациентов, принимавших адалимумаб ($p < 0,001$) [9, 11]. После повторной рандомизации на 16-й неделе 66 % пациентов, которые сначала получали адалимумаб и перешли на Скайризи, на 44-й неделе достигли PASI 90 по сравнению с 21 % пациентов, которые продолжали принимать адалимумаб ($p < 0,001$) [9, 11]. Комбинированные первичные конечные точки sPGA 0/1 и PASI 90 были достигнуты на 16-й неделе ($p < 0,001$) [9, 11].

Результаты IMMhance показали, что среди пациентов, получавших Скайризи, достигших полного или почти полного очищения кожи (sPGA 0/1) на 28-й неделе и повторно рандомизированных для продолжения терапии SKYRIZI ($n = 111$), такой ответ на терапию на 52-й неделе сохранился у 87 % участников по сравнению с 61 % из тех, кто оказался в группе отмены ($n = 225$) [8]. Были достигнуты комбинированные первичные конечные точки – sPGA 0/1 на 16-й и 52-й неделях ($p < 0,001$) [10, 11].

Согласно полученным в ходе исследований фазы III данным, Скайризи также повысил качество жизни, связанное со здоровьем. В исследованиях ultIMMa-1 и ultIMMa-2 количество пациентов, получавших Скайризи и в течение года достигших показателя DLQI 0 или 1 (оцениваемый пациентом индекс качества жизни при заболеваниях кожи), было статистически значительно больше (75 и 71 % соответственно) по сравнению с группой, получавшей устекинумаб (47 и 44 % соответственно) ($p < 0,001$) [8, 11]. DLQI – это шкала определения качества жизни пациента, связанного со здоровьем, в диапазоне от 0 до 30 баллов, где более низкие результаты указывают на меньшее влияние заболевания на уровень жизни [12].

Наиболее частыми нежелательными реакциями были инфекции верхних дыхательных путей (13 % пациентов) [11]. Распространенными нежелательными реакциями (с частотой от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ случаев) оказались инфекции дыхательных путей, головная боль, зуд, патологическая слабость и реакции в месте введения [11].

Клинический случай 1

Пациентка А., 1966 года рождения, болеет псориазом в течение 22 лет. Лечилась амбулаторно топическими ГК средствами с хорошим эффектом. В ноябре 2020 года отметила распространение высыпаний на кожу верхних и нижних конечностей, туловища.

В феврале 2021 года отмечалось ухудшение процесса, госпитализация в ГБУЗ ККВД с диагнозом «вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, индекс PASI – 22 балла». Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, жировой гепатоз печени, ожирение II степени. В анализе крови – повышение СОЭ до 20 мм в час. Назначено лечение метотрексатом в дозировке 20 мг раз в неделю. После 3 месяцев приема метотрексата отмечалось улучшение кожного процесса (PASI 60). Однако после 6 месяцев приема метотрексата было отмечено повышение трансаминаз крови в три и более раза (АЛТ-112 Е/л, АСТ 185 Е/л, ГГТ 211 Е/л), в связи с чем метотрексат был отменен. Учитывая давность, тяжесть, торпидность, распространенность кожного патологического процесса, пациентке был назначен препарат рисанкизумаб в дозировке 150 мг (две инъекции по 75 мг), который вводился подкожно на 0-й и 4-й неделях, а затем рекомендовано введение каждые 12 недель.

К 12-й неделе терапии была отмечена выраженная положительная динамика – достижение PASI 90. После четырех инъекций отмечен полный регресс высыпаний – достижение PASI 100. В клиническом и биохимическом анализе крови отклонений не выявлено – СОЭ – 10 мм/ч, АЛТ – 17 Е/л, АСТ – 24 Е/л, ГГТ – 40 Е/л.

После 5 месяцев терапии ремиссия сохранялась.

Клинический случай 2

Пациент О., 1980 года рождения, болен в течение 5 лет, когда после перенесенного стресса появились высыпания на коже волосистой части головы, верхних конечностей и туловища. Выставлен диагноз «вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, индекс PASI – 26 баллов». Лечился амбулаторно, периодически использовал ГКС-мази. Во время очередного обострения в связи с тяжестью кожного процесса (PASI – 28 баллов) был назначен метотрексат 15 мг подкожно раз в неделю в течение полугода. После 10 инъекций отмечалось незначительное улучшение. Далее кожный патологический процесс протекал без улучшений, в связи с чем метотрексат был отменен.

Обострение через 3 месяца после отмены, индекс PASI – 32 балла. Пациент был госпитализирован в стационарное отделение ГБУЗ «ККВД». При осмотре на коже волосистой части головы, туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности плеч), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер) – множественные инфильтрированные по периферии папулы и бляшки ярко-красного цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками. В связи с неэффективностью применения метотрексата назначен препарат секукинумаб, через 12 недель отмечено достижение PASI 90. Однако через полтора года применения секукинумаба – появление новых высыпаний. В ноябре 2019 года – обострение кожного процесса, индекс PASI – 33 балла.

Учитывая прогрессирование кожного процесса, на фоне приема препарата секукинумаб (эффект ускользания) был назначен препарат рисанкизумаб в дозировке 150 мг (две инъекции по 75 мг), который вводился подкожно на 0-й и 4-й неделях, а затем рекомендовано введение каждые 12 недель.

После второй инъекции рисанкизумаба отмечена положительная динамика – уменьшение папул, шелушения, инфильтрации, достижение PASI 75. После 6 месяцев ле-



Рисунок 1. Пациентка А. до терапии.



Рисунок 2. Пациент А. после терапии рисанкизумабом (20 недель), PASI 100.



Рисунок 3. Пациент О. до терапии рисанкизумабом.



Рисунок 4. Пациент О. после терапии гуселькумабом (6 месяцев), PASI 90.

чения был отмечен регресс высыпаний, новых высыпаний нет, на месте разрешившихся элементов – пятна вторичной гиперпигментации, отсутствие шелушения, достижение PASI 90. В клиническом и биохимическом анализах крови отклонений не выявлено.

Обсуждение результатов

Препарат рисанкизумаб активно внедряется в практику дерматовенерологов для лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения. Особенно актуально использование данного препарата после ускользания эффекта от ранее проведенной генно-инженерной биологической терапии. Представленные клинические случаи демонстрирует высокую эффективность препарата как у бионаивных пациентов, так и у пациентов с ускользанием эффекта. Также клинические случаи демонстрируют высокую эффективность рисанкизумаба в отношении достижения PASI 90 и 100. Лечение переносилось хорошо, нежелательных явлений в течение терапии не выявлено. Данные клинических исследований и практический опыт применения препарата определяют выбор рисанкизумаба как препарата с лучшим на текущий период профилем эффективности, устойчивым профилем безопасности.

Выводы

Рисанкизумаб является инновационным представителем класса ингибиторов ИЛ-23 и имеет ряд преимуществ перед существующей терапией за счет пути связывания с его субъединицей p19. По данным метаанализа, рисанкизумаб превосходит по эффективности в краткосрочной и, что особенно важно, в долгосрочной перспективе большинство ГИБП, в том числе ингибиторы ФНО-α, секукинумаб, устекинумаб.

Учитывая механизм действия рисанкизумаба практически лишен противопоказаний и особых указаний, связанных с использованием ингибиторов ФНО-α (сердечная недостаточность, аутоиммунное или демиелинизирующее заболевание) и ингибиторов ИЛ-17 (воспалительное заболевание кишечника, кандидоз слизистых оболочек и кожи) [12].

Терапия рисанкизумабом характеризуется удобным режимом дозирования, а также низкими показателями иммуногенности и позволяет существенно повысить эффективность и переносимость проводимой терапии, в том числе у пациентов с недостаточным ответом на терапию адалимумабом, секукинумабом и устекинумабом.

В сентябре 2020 года препарат был одобрен Минздравом России для лечения бляшечного псориаза и активного псориатического артрита у взрослых пациентов. Исследования рисанкизумаба III фазы при псориазе, болезни Крона и псориатическом артрите продолжаются [7]. Препарат Скайризи показан для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов. Препарат Скайризи показан в качестве монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) для лечения активного псориатического артрита у взрослых пациентов [13].

Опыт применения рисанкизумаба в реальной клинической практике показал его высокую эффективность у пациентов с тяжелым и среднетяжелым бляшечным псориазом. Согласно полученным в ходе исследований фазы III данным, Скайризи также повысил качество жизни, связанное со здоровьем. В исследованиях ultIMMa-1 и ultIMMa-2 количество пациентов, получавших Скайризи и в течение года достигших показателя DLQI 0 или 1, было статистически значимо больше по сравнению с группами других генно-инженерных биологических препаратов [8, 11].

Список литературы / References

- Langley R.G. Exploring new concepts in the successful management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Mar; 26 Suppl 2: 1–2.
- Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. Москва. 2014. 264 с. Potekae N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. Moscow. 2014. 264 p.
- Bovenschen H.J., Vande Kerkhof P.C., van Erp P.E. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011; 131: 1853–1860.
- Nestle F., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361: 496–509.
- Kom T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 485–517.
- Псориаз. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016: 415–470.
- Psoriasis. National Clinical Guidelines. *Dermatovenereology 2015: Skin disease. Sexually transmitted infections*. 5th edition. Delovoy Express, 2016: 415–470. (in Russian).
- SKYRIZI [Summary of Product Characteristics]. AbbVie Ltd. Available at: www.ema.europa.eu.
- Gordon K., et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2018 Aug 25; 392 (10148): 650–661.
- Reich K., et al. Efficacy and Safety of Risankizumab Compared with Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase 3 IMMyvent Trial. *ePoster #P1813*. European Academy of Dermatology and Venereology Congress. 2018.
- Blauvelt A., et al. Risankizumab Efficacy / Safety in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 16-Week Results from IMMyvent [abstract P066]. *Acta Derm Venereol*. 2018; 98 (suppl 219): 30.
- Leonardi C., Lebwohl M., Bochelez H., et al. Maintenance of response through 136 weeks of long-term continuous risankizumab treatment: an analysis of patients from UltIMMa-1 and UltIMMa-2. Presented at the Virtual Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; June 12–14, 2020.
- Langley, et al. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment Withdrawal: Results from the Phase 3 IMMyvent Trial. *Poster #10093*. 2019 American Academy of Dermatology Annual Meeting. 2019.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Скайризи. <https://grfs.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 28.10.2020). Instructions for the medical use of the drug Skyrizi <https://grfs.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed 28.10.2020).

Статья поступила / Received 24.03.22

Получена после рецензирования / Revised 31.03.22

Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Хотко Алес Асланчеринович, к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9262-7198

Помазанова Марина Юрьевна, зав. женским стационарным отделением¹. E-mail: mmm-marusa-mmm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-0980

Глузмин Михаил Иванович, к.м.н., гл. врач¹. E-mail: glooz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3049-8984

Дурлештер Марина Владимировна, врач ультразвуковой диагностики². E-mail: durleshter88@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4543-9186

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

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

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

Для цитирования: Хотко А.А., Помазанова М.Ю., Глузмин М.И., Дурлештер М.В. Выбор терапии псориаза: ингибирование ИЛ-23 p19 – данные клинических исследований и реальной практики. Медицинский алфавит. 2022; (8): 71–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-71-74>.

About authors

Hotko Alkes A., PhD Med, deputy chief physician for the Medical Part¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9262-7198

Pomazanova Marina Yu., head of Women's Inpatient Dept.¹. E-mail: mmm-marusa-mmm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-0980

Gluzmin Michael I., PhD Med, chief physician¹. E-mail: glooz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3049-8984

Durleshter Marina V., ultrasound diagnostics doctor². E-mail: durleshter88@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4543-9186

¹Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

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

For citation: Hotko A.A., Pomazanova M. Yu., Gluzmin M.I., Durleshter M.V. Choice of therapy for psoriasis: inhibition of IL-23 p19 – data from clinical studies and real practice. *Medical alphabet*. 2022; (8): 71–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-71-74>.



Чувствительная кожа: что за этим стоит и как помочь пациентам?

А. Р. Сакания^{1,2}, И. В. Оленич², И. М. Корсунская¹

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

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва

РЕЗЮМЕ

Чувствительная кожа – довольно распространенное состояние, встречающееся примерно у половины населения в целом. Данное состояние характеризуется рядом неприятных кожных симптомов (покалывание, жжение, боль, зуд), возникающих в ответ на раздражители, которые обычно не вызывают таких реакций. У пациентов с чувствительной кожей зачастую наблюдается и выраженная сухость кожных покровов. На сегодняшний день облегчение состояния чувствительной сухой кожи сводится к использованию увлажняющих средств ухода. Нами было проведено исследование клинической эффективности линейки увлажняющих средств LE SANTI®, в котором приняли участие 50 волонтеров. Как показывают данные исследования, значимый эффект достигается к 21-му дню использования увлажняющих средств, однако длительное применение более 2 месяцев позволяет достичь максимального значения увлажнения и сохранить нормальные значения корнеометрических показателей кожи даже после прекращения использования средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: чувствительная кожа, сухая кожа, увлажняющие средства, уход за кожей, корнеометрические показатели кожи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sensitive skin: What is behind it and how to help patients?

L. R. Sakaniya¹, I. V. Olenich², I. M. Korsunskaya¹

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

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

SUMMARY

Sensitive skin is a common condition, affecting about half of the general population. This condition is characterized by a number of unpleasant skin symptoms (tingling, burning, pain, and itching) that occur in response to triggers that usually do not cause such reactions. Severe dryness of the skin is often observed in patients with sensitive skin. Nowadays, treatment of the condition of sensitive dry skin comes down to the use of moisturizing care products. We conducted a study of the clinical effectiveness of moisturizing products, which included 50 volunteers. According to the study data, a significant effect was achieved by the 21st day of using moisturizers. However, long-term use for more than 2 months allowed to maintain normal values of corneometric parameters even after cancellation moisturizers.

KEY WORDS: sensitive skin, dry skin, moisturizers, skin care, corneometric parameters.

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

Чувствительная кожа определяется как появление эритемы и (или) покалывания, жжения, зуда из-за различных факторов, которые могут быть физическими (ультрафиолетовое излучение, жара, холод и ветер), химическими (косметика, мыло, вода и загрязнение), психологическими (стресс) или гормональными (менструальный цикл) [1–4].

Группа особых интересов по чувствительной коже в рамках Международного форума по изучению зуда (IFSI) охарактеризовала чувствительную кожу как возникновение неприятных ощущений (покалывания, жжения, боли, зуда) в ответ на раздражители, которые обычно не вызывают раздражения и подобных ощущений. Кожа может выглядеть нормальной или сопровождаться эритемой у лиц, страдающих зудом [5]. Подобные симптомы распространены среди населения в целом. Так, чувствительная кожа поражает примерно половину населения и чаще встречается у женщин, чем у мужчин [6, 7]. Приблизительно 50% опрошенных женщин и 40% мужчин считают себя обладателями чувствительной кожи, что создает значительный спрос на продукты, предназначенные для минимизации

неприятных ощущений на коже [8, 9]. Несмотря на то что состояние чувствительной кожи широко распространено в западном мире и в последние годы были проведены обширные исследования, не было достигнуто единого мнения относительно его определения и патомеханизмов [10].

Некоторые исследования показали, что чувствительная кожа является результатом нарушения барьерной функции, что приводит к воздействию на клетки иммунной системы и чувствительных нервов, что провоцирует заметные кожные реакции на безвредные раздражители [11].

Фототипы светлой кожи чаще ассоциируются с чувствительной кожей [12, 13]. Эта связь может быть объяснена меньшей толщиной эпидермиса и более высокой сосудистой реактивностью [14]. Часто у лиц, жалующихся на чувствительность кожи, присутствует выраженная сухость кожных покровов [15].

Сухая кожа характеризуется шелушащейся, грубой, потрескавшейся поверхностью и тесно связана с соматосенсорным ощущением зуда, особенно хроническим зудом [16]. Сухость кожи с хроническим зудом является

Таблица

Динамика жирности кожи в 1–3-й и контрольной группах в период использования средств LE SANTI®

Группа	0-й день	7-й день	21-й день	42-й день	70-й день	77-й день
1-я	40,30 ± 3,71	41,70 ± 3,20	47,60 ± 2,93	52,61 ± 3,40	55,82 ± 1,97	54,33 ± 2,10
2-я	41,04 ± 4,30	42,50 ± 3,27	47,92 ± 2,40	50,70 ± 3,73	56,54 ± 1,80	53,70 ± 2,18
3-я	39,94 ± 2,90	42,00 ± 3,87	48,20 ± 2,55	53,60 ± 3,19	54,30 ± 2,22	52,80 ± 3,69
Контрольная	42,70 ± 3,43	43,98 ± 2,8	46,08 ± 2,74	50,30 ± 2,33	52,81 ± 2,60	51,00 ± 3,1

наиболее частым клиническим проявлением дерматозов, таких как ихтиоз, атопический дерматит (АД) и других, а также частым кожным проявлением при системных заболеваниях, таких как хроническая болезнь почек (ХБП), хронические заболевания печени (ХЗП) и сахарный диабет (СД) [17].

В основе сухости кожи лежит нарушение функции кожного барьера, которое может быть вызвано факторами окружающей среды, такими как воздействие солнца, температура, влажность, и генетическими факторами, такими как мутации филагтрина [18–20]. Для оценки барьерной функции кожи обычно используют трансэпидермальную потерю воды (ТЭПВ), гидратацию подкожного слоя и pH. Признаки и клинические проявления сухости кожи доставляют не только физический дискомфорт, но и психологически воздействуют на пациентов [21].

На сегодняшний день одним из способов минимизации симптомов чувствительной кожи является назначение средств ухода с выраженным увлажняющим эффектом. К таким средствам относится линейка LE SANTI®, включающая в себя два вида крема – увлажняющий с защитой от потери влаги и липидовосстанавливающий интенсивное питание, мусс увлажняющий тройного действия, SOS-спрей успокаивающий, крем-гель очищающий липидовосстанавливающий и шампунь восстановление чувствительной и сухой кожи головы и волос.

В составе всех средств присутствует пантенол и комплекс пребиотиков и пробиотиков. В последние годы интерес научного сообщества к средствам, содержащим пробиотические компоненты, возрастает. Есть сообщения об эффективности таких средств в терапии различных дерматологических нозологий, в частности уменьшении клинических проявлений атопического дерматита (шелушения, эритемы, зуда, увеличение кожных керамидов) [22]. Помимо этого, в липидовосстанавливающий крем входят масло ши и витамин Е, а увлажняющий крем содержит натуральный комплекс гликоцерамидов, холестерина и фосфолипидов. В состав увлажняющего мусса включены масло жожоба, молочная кислота и увлажняющий комплекс из глюкозы и ксилита. Действия компонентов данных средств ухода направлены на восстановление кожного покрова, поддержание водно-липидного баланса и оказание на кожу успокаивающего эффекта.

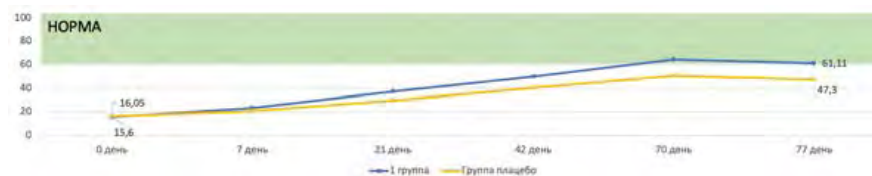


Рисунок 1. Динамика увлажненности кожи в 1-й группе.



Рисунок 2. Динамика увлажненности кожи во 2-й группе.

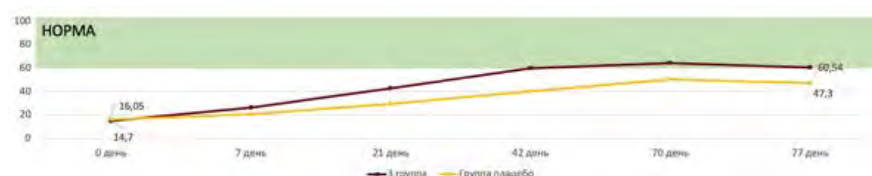


Рисунок 3. Динамика увлажненности кожи в 3-й группе.

Нами было проведено постмаркетинговое наблюдение эффективности данной линейки средств. В исследовании приняли участие 50 женщин в возрасте от 18 до 60 лет, находившихся на амбулаторном наблюдении в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» (филиал «Клиника имени В.Г. Короленко»). Волонтеры были распределены на пять групп по 10 человек: 1-я группа использовала липидовосстанавливающий крем; 2-я группа – увлажняющий крем; 3-я группа – увлажняющий мусс; 4-я группа являлась группой контроля, получавшей плацебо; и 5-й группе назначалось использование SOS-спрея. Все волонтеры в качестве базовых очищающих средств использовали крем-гель и шампунь LE SANTI®. Все женщины, принимавшие участие в исследовании, страдали от выраженного ксероза на коже лица, рук и туловища, волонтеры, вошедшие в 5-ю группу, также жаловались на интенсивный зуд.

Для контроля за эффективностью назначенных средств ухода до начала применения было проведено УЗИ кожи и замерены корнеометрические показатели состояния кожных покровов, в частности влажности и жирности, а также pH кожи. При измерении влажности кожи было выявлено ее значительное снижение и клинически отмечалась выраженная сухость кожи; жирность, напротив, либо находилась в пределах нормы, либо была повышена.

Также данные показатели замерялись на 7-й, 21-й, 42-й, 70-й и 77-й день от начала применения средств ухода. Само использование средств линейки LE SANTI® прекращалось на 70-й день.

Как видно из *таблицы*, жирность кожи находилась в пределах нормальных значений в течение всего периода использования средств ухода. Динамика изменения увлажненности кожи представлена на *рисунках 1–3*, значимое изменения показателя отмечено к 21-му дню применения средств LE SANTI®, к 70-му дню увлажненность достигла



Рисунок 4. Клинические проявления в 1-й группе до начала исследования.



Рисунок 6. Клинические проявления в 1-й группе через 21 день от начала исследования.



Рисунок 8. Клинические проявления во 2-й группе до начала исследования.



Рисунок 10. Клинические проявления во 2-й группе через 21 день от начала исследования.

нормальных значений и сохранялась даже спустя неделю после прекращения использования средств ухода. В группе плацебо нормальные значения увлажненности не были достигнуты. В 5-й группе, использовавшей SOS-спрей, отмечалось значимое снижение интенсивности зуда к 7–10-му дню применения, увлажненность кожи выросла более чем в четыре раза и значительно приблизилась к нормальным показателям ($14,1 \pm 1,4$ против $58,82 \pm 2,43$). К 21-му дню у всех волонтеров было достигнуто нормальное нейтральное значение pH кожи.

Ультразвуковое исследование кожи проводилось пациентам до назначения в качестве ухода средств LE SANTI® и в течение периода проведения наблюдения.

На рисунках 4–5 представлены клинические проявления у волонтера из 1-й группы: выраженная сухость кожных покровов, мелкие трещины, на УЗИ отмечается рыхлость рогового слоя, шелушение. Как видно из рисунков 6–7, через 21 день шелушение значительно уменьшилось, количество и глубина трещин сократились, на УЗИ отмечается уплотнение рогового слоя, уменьшение шелушения.

Результат волонтера из 2-й группы представлен на рисунках 8–11. На начало исследования – кожные покровы с выраженной сухостью, шелушением, аналогичная картина при УЗИ кожи. Через 21 день отмечено сокращение шелушения, на УЗИ – уплотнение рогового слоя.

Рисунки 12–15 иллюстрируют динамику клинических проявлений волонтера из 3-й группы. На коже лица выраженная сухость, легкая гиперемия. Через 70 дней отсутствует сухость кожных покровов, регистрируется сглаженность морщин, что подтверждается УЗИ. Волонтер отмечает более «свежий» вид кожи.

Результаты из 5-й группы представлены на рисунках 16–19. На кожных покровах в локтевом сгибе видны гиперемия, выраженная сухость, шелушение, эксфолиации. К 7-му дню отсутствуют эксфолиации, шелушение, гиперемия, сухость снизилась. Клинические результаты соответствуют УЗИ.

Кроме того, была проведена субъективная оценка органолептических свойств средств ухода. Всеми волонтерами увлажняющий эффект кремов и мусса был оценен как отличный или

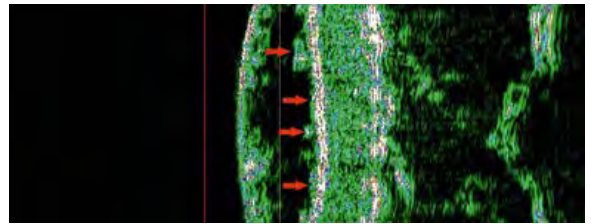


Рисунок 5. УЗИ кожи в 1-й группе до начала исследования.

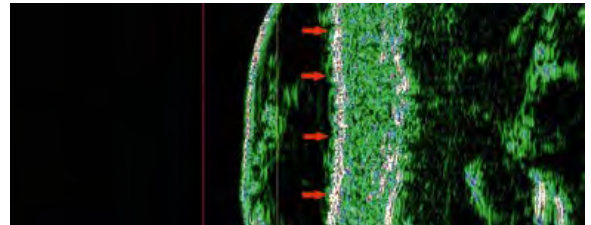


Рисунок 7. УЗИ кожи в 1-й группе через 21 день от начала исследования.

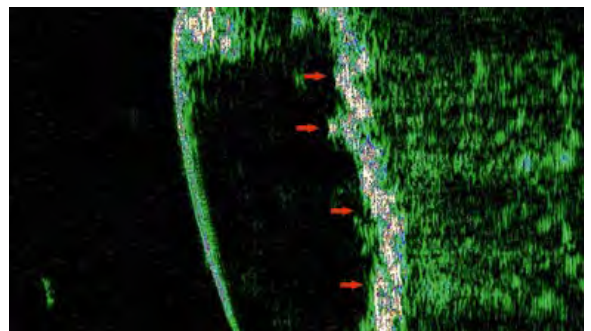


Рисунок 9. УЗИ кожи во 2-й группе до начала исследования.

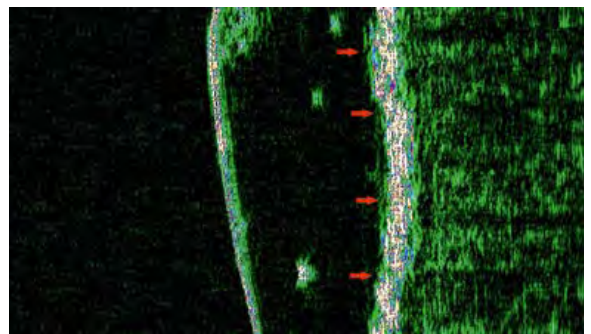


Рисунок 11. УЗИ кожи во 2-й группе через 21 день от начала исследования.

весьма хороший. В группе, использовавшей увлажняющий мусс, 8 из 10 женщин считают, что средство отлично увлажняет кожу, тогда как во 2-й группе, применявшей увлажняющий крем, подобную оценку дали 9 из 10 женщин.

Таким образом, клинически значимый эффект от применения крема липидовосстанавливающего LE SANTI® интенсивное питание для лица и тела, мусса увлажняющего LE SANTI® с тройным действием, крема увлажняющего LE SANTI® с защитой от потери влаги для лица и тела достигается к 21-му дню использования. Однако длительное применение средств (до 70 дней) улучшает корнеометрические показатели кожи (жирность, увлажненность). При прекращении использования средств достигнутые результаты сохраняются даже в течение 7 дней после отмены, колебания корнеометрических показателей остаются незначительными. SOS-спрей



Рисунок 12. Клинические проявления в 3-й группе до начала исследования.

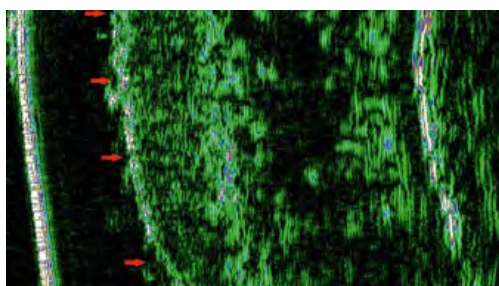


Рисунок 13. УЗИ кожи в 3-й группе до начала исследования.



Рисунок 14. Клинические проявления в 3-й группе через 70 дней от начала исследования.

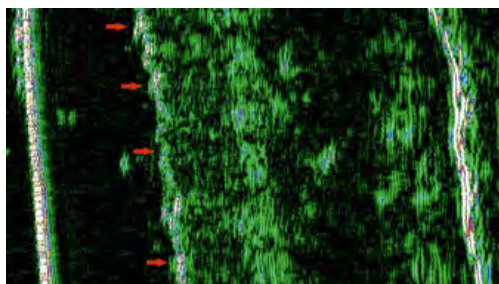


Рисунок 15. УЗИ кожи в 3-й группе через 70 дней после начала исследования.

успокаивающий для лица и тела может быть рекомендован как экспресс-средство для снятия острых проявлений после косметологических процедур или пациентам с жалобами на зуд. Линейка LE SANTI® для ухода за кожей показала хорошие результаты, отсутствие побочных эффектов и может быть рекомендована для использования у лиц с чувствительной сухой кожей и неприятными кожными симптомами, а также как средство сопровождения при хронических дерматозах.



Рисунок 16. Клинические проявления в 5-й группе до начала исследования.

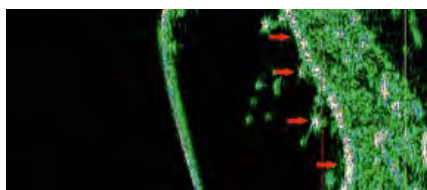


Рисунок 17. УЗИ кожи в 5-й группе до начала исследования.



Рисунок 18. Клинические проявления в 5-й группе через 7 дней от начала исследования.

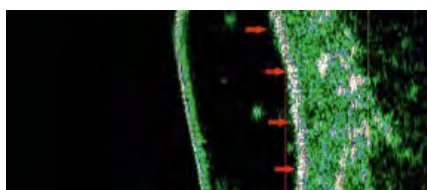


Рисунок 19. УЗИ кожи в 5-й группе через 7 дней от начала исследования.

Список литературы / References

1. Pons-Guàrdia A. Sensitive skin: A complex and Multifactorial syndrome. *J Cosmet Dermatol* 2005; 3: 145–8.
2. Muizzuddin N., Marenus K.D., Maes D.H. Factors defining sensitive skin and its treatment. *Am J Contact Dermat* 1998; 9: 170–5.
3. Frosch P.J., Kilgman A.M. A method of appraising the sting capacity of topically applied substances. *J Soc Cosmet Chem* 1977; 28: 197–209.
4. Berardesca E., Fluhr J.W., Maibach H.I. What is sensitive skin? In: Berardesca E., Fluhr J.W., Maibach H.I., editors. *Sensitive Skin Syndrome*. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 1–6.
5. Misery L., Ständer S., Szepietowski J.C., Reich A., Wallengren J., Evers A.W.M., et al. Definition of sensitive skin: an expert position paper from the special interest group on sensitive skin of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 4–6. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-2397>
6. Misery L., Myon E., Martin N., Verrière F., Nocera T., Taieb C. Peaux sensibles en France: approche épidémiologique. *Ann Dermatol Venerol* 2005; 132: 425–429. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(05\)79303-0](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(05)79303-0)
7. Chen W., Dai R., Li L. The prevalence of self-declared sensitive skin: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020; 34: 1779–1788. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16166>
8. Willis C.M., Shaw S., Lacharrière O.D., Baverel M., Reiche L., Jourdain R., et al. Sensitive skin: An epidemiological study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 258–63.
9. Löffler H., Aramaki J., Effendy I., Maibach H. Sensitive skin. In: Zhai H., Maibach H., editors. *Dermatotoxicology*. New York: CRC Press; 2004. p. 123–35.
10. Richters R., Falcone D., Uzunbajakava N., Verkruijsse W., van Erp P., van de Kerkhof P. What is sensitive skin? A systematic literature review of objective measurements. *Skin Pharmacol Physiol*. 2015; 28: 75–83.
11. Pedro P., Catarina R., Catarina P., Monteiro R.L. Is there any barrier impairment in sensitive skin? A quantitative analysis of sensitive skin by mathematical modeling of transepidermal water loss desorption curves. *Skin Res Technol* 2011; 17: 181–5.
12. Misery L., Sibaud V., Merial-Kieny C., Taieb C. Sensitive skin in the American population: prevalence, clinical data, and role of the dermatologist. *Int J Dermatol* 2011; 50: 961–967. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.04884.x>
13. Misery L., Jourdan E., Huet F., Brenaut E., Cadars B., Virassamy-naik S., et al. Sensitive skin in France: a study on prevalence, relationship with age and skin type and impact on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018; 32: 791–795. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.14837>
14. Farage M.A., Katsarou A., Maibach H.I. Sensory, clinical and physiological factors in sensitive skin: a review. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00886>
15. Legeas C., Misery L., Fluhr J.W., Roudot A.C., Fichoux A.S., Brenaut E. Proposal for Cut-off Scores for Sensitive Skin on Sensitive Scale-10 in a Group of Adult Women. *Acta Derm Venerol*. 2021 Jan 13; 101 (1): adv00373. DOI: 10.2340/00015555-3741.
16. Tominaga M., Ozawa S., Tengara S., Ogawa H., Takamori K. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 2007; 46: 103–111.
17. Kuraishi Y. Methods for preclinical assessment of antipruritic agents and itch mechanisms independent of mast-cell histamine. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 635–644.
18. Tomic R.J., Kezic S., Hadzovic S.L., Marinovic B. Skin barrier and dry skin in the mature patient. *Clin Dermatol* 2018; 36: 109–115.
19. Murota H., Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int* 2017; 66: 8–13.
20. Bohme M., Soderhall C., Kull L., Bergstrom A., van Hage M., Wahlgren C.F. Filaggrin mutations increase the risk for persistent dry skin and eczema independent of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1153–1155.
21. Marron S.E., Tomas-Aragones L., Boira S., Campos-Rodenas R. Quality of life, emotional wellbeing and family repercussions in dermatological patients experiencing chronic itching: a pilot study. *Acta Derm Venerol* 2016; 96: 331–335.
22. França K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11 (1): 71–77. DOI: 10.1007/s13555-020-00476-7.

Статья поступила / Received 22.03.22

Получена после рецензирования / Revised 30.03.22

Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Сакания Луиза Руслановна, м.н.с.¹, врач-дерматолог².
E-mail: sakania.luiz@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2027-5987

Оленич Ирина Владимировна, врач-дерматолог, зав. отделением дневного стационара²

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., проф., зав. лаб.¹. E-mail: marylkor@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6583-0318

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

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва

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

About authors

Sakaniya Luiza R., junior researcher¹, dermatologist². E-mail: sakania.luiz@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2027-5987

Olenich Irina V., dermatologist, head of Day Hospital Dept²

Korsunskaya Irina M., DM Sci (habil.), professor, head of laboratory¹. E-mail: marylkor@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6583-0318

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

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

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

Для цитирования: Сакания Л.Р., Оленич И.В., Корсунская И.М. Чувствительная кожа: что за этим стоит и как помочь пациентам? Медицинский алфавит. 2022; (8): 75–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-75-78>.

For citation: Sakaniya L.R., Olenich I.V., Korsunskaya I.M. Sensitive skin: What is behind it and how to help patients? *Medical alphabet*. 2022; (8): 75–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-75-78>.



LE SANTI®
MICROBIOME SKINCARE

ИННОВАЦИОННЫЕ
ПЕРСПЕКТИВЫ
В УХОДЕ ЗА СУХОЙ
КОЖЕЙ

Реклама



LE SANTI® - АКТИВНАЯ СИСТЕМА УХОДА ДЛЯ СУХОЙ И АТОПИЧНОЙ КОЖИ
С БИОТИЧЕСКИМ КОМПЛЕКСОМ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОГО
МИКРОБИОМА КОЖИ

BIOTIC COMPLEX
ФРАКЦИЯ ПРОБИОТИКА
+
ПРЕБИОТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС

01/
ВИДИМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ
НА 21 ДЕНЬ

02/
В 2,5 РАЗА КОЖА
БОЛЕЕ УВЛАЖНЕННАЯ

03/
НОРМАЛИЗУЕТ
pH КОЖИ ~5,6

*По результатам исследования ЦТП ФХФ РАН, Москва 2022

**Инновационный продукт LE SANTI в портфеле фармацевтической компании АО «ВЕРТЕКС»
Biotic complex – биотический комплекс. Microbiome skincare – уход за микробиомом кожи.

Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей

Р. А. Иванов

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Пациенты детского возраста, страдающие псориазом, для поддержания долговременной ремиссии, как правило, нуждаются в длительной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), которую они продолжают и после достижения совершеннолетнего возраста. Однако с течением времени наблюдается снижение эффективности биологической терапии вплоть до полной потери терапевтического ответа, в результате чего появляется необходимость смены ГИБП. В связи с этим актуальной темой для проведения исследований становится изучение показателя выживаемости биологической терапии и влияющих на него условий и факторов, что позволит реализовать персонализированный подход в назначении ГИБП и улучшить эффективность проводимого лечения. В данной статье приведена информация об основных аспектах выживаемости биологической терапии у детей с псориазом, а также изложены результаты исследований по данной проблеме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генно-инженерные биологические препараты, выживаемость, биологическая терапия, коморбидные состояния, псориаз, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children

R. A. Ivanov

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Pediatric patients with psoriasis, in order to maintain long-term remission, as a rule, need long-term therapy with genetically engineered biological drugs (GEBDs), which they continue after reaching adulthood. However, over time, there is a decrease in the effectiveness of biological therapy up to the complete loss of the therapeutic response, resulting in the need to change the biological therapy. In this regard, the study of the survival rate of biological therapy and the conditions and factors influencing it is becoming an urgent topic for research, which will make it possible to implement a personalized approach to prescribing GEBA and improve the effectiveness of the treatment. This article provides information on the main aspects of the survival of biological therapy in children with psoriasis, as well as the results of research on this issue.

KEY WORDS: genetically engineered biological agents, survival, biological therapy, comorbid conditions, psoriasis, children.

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

Введение

XXI век ознаменовался открытием инновационных методов лечения, используемых в различных областях медицины. Одним из таких революционных достижений стало изобретение новой группы лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволяющих таргетно воздействовать на патологический процесс, лежащий в основе определенного заболевания. Внедрение ГИБП в широкую практику и фармацевтический арсенал врачей позволили достичь эффективного контроля и продолжительной ремиссии многих ранее не поддающихся лечению с помощью стандартных методов терапии иммуноопосредованных и онкологических заболеваний, что полностью изменило парадигму их лечения.

Однако появление ГИБП привело не только к открытию нового терапевтического подхода, но и к появлению определенных, требующих изучения и решения проблем в виде развития парадоксальных неблагоприятных реакций,

случаев первичного отсутствия ответа, а также феномена снижения эффективности ГИБП с течением времени. Так, появилось понятие «выживаемость терапии», которое в широком смысле трактуется как комплексный показатель оценки эффективности терапии в условиях клинической практики. В более же узком значении выживаемость представляет из себя временной промежуток с момента инициации ГИБП до его отмены, наступившей в результате плохой переносимости лекарственного средства, развития серьезных нежелательных явлений (НЯ) или недостаточного терапевтического эффекта [1, 2].

Псориаз

Псориаз является мультифакториальным хроническим иммуновоспалительным заболеванием с поражением кожи и ее придатков, суставов, а также органов сердечно-сосудистой и других систем [3]. Псориазом страдают приблизительно 3 % населения земного шара [4]. В тре-

ти случаев псориаза манифестирует в детском возрасте и сопровождается развитием коморбидных состояний, снижающих качество жизни ребенка [4, 5].

Показатели распространенности псориаза коррелируют с возрастом, линейно увеличиваясь с ним, — от 0,2% в возрасте 1 года жизни до 1,2% в возрасте 18 лет [6, 7]. Подобная закономерность прослеживается в эпидемиологических данных различных стран. Так, в Великобритании распространенность псориаза среди детей от 0 до 9 лет составляет 0,55%, а среди детей в возрасте от 10 до 19 лет — 1,37% [8]. В Российской Федерации (РФ) наиболее высокие показатели распространенности псориазом также были зарегистрированы среди населения в возрасте 15–17 лет. В 2018 году в данной возрастной группе показатель распространенности составил 332 случая на 100 тысяч, тогда как среди детей в возрасте от 0 до 14 лет — 77 на 100 тысяч детей [9]. Также интерес представляет анализ опубликованных за последние 50 лет эпидемиологических данных, демонстрирующий увеличение показателя заболеваемости псориазом у детей более чем в два раза [10].

В основе патофизиологии псориаза предполагается сложное взаимодействие между клетками иммунной системы, отвечающими за врожденный и приобретенный иммунный ответ (Т-клетки, нейтрофилы, дендритные клетки), и кератиноцитами на фоне развивающейся дисрегуляции провоспалительных цитокинов и хемокинов [11]. Иммунопатогенез псориаза многогранен, основную роль в нем играет сигнальная ось IL-23 / Th17, являющаяся центральным фактором активации иммунной системы и хронического воспаления [12]. Немаловажное значение в патогенезе псориаза имеют и другие провоспалительных цитокины — TNF- α , IL-1, IL-8 и IL-36, каждый из которых участвует в формировании aberrантного иммунного ответа [13]. Конечным результатом является формирование порочного круга в виде самоподдерживающегося воспалительного процесса, который приводит к аномальной пролиферации кератиноцитов и нарушению процесса их дифференцировки, а также влияет на развитие различных коморбидных состояний, таких как псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, психиатрические расстройства, метаболический синдром и многие другие [14–16].

Эпоха биологической терапии псориаза

Понимание патогенеза, выделение ключевых иммунных клеток и провоспалительных цитокинов в сигнальных путях, ответственных за развитие псориаза, позволило разработать современные эффективные методы лечения. Появление препаратов, ингибирующих действие иммунных клеток и специфических цитокинов (особенно участвующих в сигнальной оси IL-23 / IL-17 и передаче сигналов TNF- α), ознаменовало новое направление таргетной терапии больных псориазом, резистентных к другим методам наружного и системного лечения. В настоящее время официально утвержденными для применения в педиатрической практике ГИБП в лечении псориаза у детей в РФ являются ингибиторы TNF- α , представленные такими лекарственными средствами,

как адалимумаб и этанерцепт, ингибитор IL-12 / IL-23 устекинумаб, а также ингибиторами IL-17 секукинумаб и иксекизумаб [17–19].

ГИБП позволили добиться значимого снижения индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index, PASI) более чем у половины пациентов, страдающих псориазом среднетяжелого и тяжелого течения [20–22]. Стало возможным достижение показателей PASI 90 (уменьшение тяжести и распространенности псориаза на 90%) и PASI 100 (абсолютно чистая кожа) с поддержанием терапевтического эффекта в долгосрочной перспективе, что особенно важно для пациентов детского и подросткового возраста [23–25].

Однако, несмотря на высокую эффективность биологической терапии, существуют риски развития НЯ, особенно при рассмотрении ингибиторов цитокинов, являющихся общими для различных звеньев иммунного ответа, в частности играющих значительную роль в противоопухолевом и противомикробном иммунитете [26]. Так, при применении ингибиторов TNF- α было отмечено частое развитие инфекций верхних дыхательных путей, также наблюдались серьезные НЯ в виде случаев реактивации латентного туберкулеза, а некоторыми исследователями предположена связь терапии с увеличением случаев развития злокачественных новообразований [27–29]. Тем не менее риски развития серьезных НЯ, в том числе вышеперечисленных, невелики, во многих случаях причинно-следственная связь с применяемым ГИБП расценивалась как сомнительная или в итоге не была установлена [30, 31].

Чаще всего в клинической практике при применении ГИБП встречается развитие инфекционных осложнений или реакций в месте инъекции, что можно подтвердить исследованиями, оценивающими долгосрочную безопасность и эффективность ГИБП у детей. При применении этанерцепта у детей от 4 до 17 лет в течение 5 лет развитие НЯ было зарегистрировано у 161 (89%) пациента из 181: первое место занимали инфекции верхних дыхательных путей (37,6% случаев), вторым (26,0%) частым НЯ явилось развитие ринофарингита, а третье (21,5%) место пришлось на появление головной боли. Всего было сообщено о восьми серьезных НЯ (целлюлит, инфекционный мононуклеоз, остеонекроз, киста щитовидной железы, послеоперационная кишечная непроходимость, тревожность, прерывание беременности) у семи пациентов, но только одно из них (целлюлит) было признано связанным с лечением этанерцептом. Случаев развития оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований зарегистрировано не было. При этом препарат показал хорошую долгосрочную эффективность: в течение 5 лет наблюдалось стойкое улучшение показателя PASI: PASI 75 сохранялся у 60–70% пациентов, а PASI 90 — у 30–40% [32]. Исследование безопасности и эффективности адалимумаба у детей от 4 до 18 лет с тяжелым течением вульгарного псориаза также показало хорошие результаты. На 16-й неделе лечения адалимумабом в дозировке 0,8 мг/кг PASI 75 наблюдалось у 57,9%

пациентов, 29,0% пациентов достигли PASI 90 и 18,0% – PASI 100. При этом приблизительно у 45% пациентов отмечалось развитие различных инфекций (не было зарегистрировано тяжелых или серьезных инфекций), у 11% пациентов наблюдалось развитие местных реакций в месте введения препарата (включая эритему, зуд, боль, воспаление, сыпь, уплотнение, зуд и отек). Случаев развития серьезных НЯ, оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований на фоне лечения адалимумабом в данном исследовании также зарегистрировано не было [33]. Эти наблюдения оказались сопоставимы с результатами других клинических исследований применения адалимумаба у детей и взрослых при псориазе, а также при других показаниях к его использованию [34, 35]. Однако анализ многоцентрового продольного регистра псориаза PSOLAR с информацией о более чем 11 тысячах пациентов показал, что существует более высокий риск серьезных инфекций в 1,97 на 100 пациенто-лет для адалимумаба, чем при использовании в терапии метотрексата (1,28), а также других системных небиологических препаратов (1,05), и даже больше, чем для других ГИБП, таких как устекинумаб (0,83) и этанерцепт (1,47) [36, 37].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III CADMUS оценивало безопасность и эффективность устекинумаба у подростков (110 пациентов от 12 до 17 лет) со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза. Продemonстрировано, что к 12-й неделе пациенты, применяющие устекинумаб в стандартной дозировке (0,75 мг/кг для пациентов с массой тела до 60 кг, фиксированная доза 45 мг – для пациентов с массой тела от 61 до 100 кг и фиксированная доза 90 мг – для пациентов с массой тела свыше 100 кг), достигли PASI 75 в 80,6% случаев, тогда как PASI 90 получилось добиться у 61,1% исследуемых. Следует отметить, что максимальная эффективность устекинумаба сохранялась вплоть до 52-й недели наблюдения. НЯ оценивались приблизительно на 60-й неделе применения устекинумаба: наиболее часто отмечались инфекционные осложнения (приблизительно в 70% случаев), развитие одного и (или) более серьезных нежелательных явлений наблюдалось в среднем в 7% случаев, при этом приблизительно 2% приходилось на развитие серьезных и тяжелых инфекционных осложнений. В большинстве случаев регистрировали назофарингит (34,5%), инфекции верхних дыхательных путей (12,7%) и фарингит (8,2%). Из 508 инъекций устекинумаба только одна вызвала реакцию в месте инъекции. Ни у одного пациента за 60 недель наблюдения не было выявлено случаев развития злокачественных новообразований [23, 38].

Хорошие результаты были получены и в открытом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы по оценке эффективности и безопасности секукинумаба у детей от 6 до 18 лет, страдающих бляшечным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. Продemonстрировано, что через 16 недель терапии секукинумабом индекс PASI 75 был достигнут у 93%

пациентов, получавших низкие дозы, и у 91% – высокие дозы препарата; индекс PASI 90 – у 83 и 79%, а индекс PASI 100 – у 62 и 55% соответственно (при массе тела до 25 кг – низкая и высокая дозы были идентичны и равнялись 75 мг; от 25 до 50 кг низкая доза составляла 75 мг, а высокая – 150 мг; при 50 кг и более низкая доза составляла 150 мг, а высокая – 300 мг). В течение 24 недель непрерывного применения секукинумаба в 39% случаев были зарегистрированы эпизоды развития инфекционных осложнений, наиболее частыми из которых явились назофарингиты (12%) и инфекции верхних дыхательных путей (4%), при этом нейтропения была обнаружена у 4% больных. Случаев смерти либо отмены ГИБП из-за возникших НЯ не было зафиксировано. В целом профиль безопасности секукинумаба у детей совпадал с аналогичными показателями в исследованиях с участием взрослых пациентов [39].

Вышеперечисленные результаты демонстрируют хорошую эффективность и благоприятный профиль безопасности указанных ГИБП у детей, а также дают основание утверждать, что польза от их применения превышает возможные риски. Однако вместе с этим сохраняется необходимость в постоянном мониторинге пациентов с целью оценки долгосрочной эффективности и безопасности биологической терапии в каждом конкретном случае с проведением при необходимости своевременной замены ГИБП.

Выживаемость биологической терапии у детей: малоизученные аспекты

Как было упомянуто ранее, показатель выживаемости ГИБП представляет из себя определенный промежуток времени с момента инициации терапии до ее отмены и зависит от множества факторов, таких как эффективность (снижение эффекта со временем или его отсутствие), безопасность (развитие НЯ), переносимость и комплаентность пациента [40]. Так, несмотря на высокую эффективность ГИБП, приблизительно треть пациентов не реагирует на биологическую терапию или теряет первоначальную чувствительность в результате выработки нейтрализующих антител, ингибирующих эффекты биологического препарата, тем самым приводя к подавлению терапевтического действия, снижению эффективности (эффект ускользания) и (или) развитию НЯ, что в конечном итоге требует произвести смену биологического препарата [41].

Наиболее показательным является исследование С. Phan и соавт., которые провели анализ 134 детей, находящихся на биологической терапии, с диагнозом «псориаз среднетяжелого и тяжелого течения». Исследование продемонстрировало, что наиболее высокий показатель выживаемости терапии наблюдался в группе применения устекинумаба по сравнению с адалимумабом и этанерцептом, также было показано, что показатель выживаемости выше в группе бионаивных пациентов по сравнению с пациентами, получавшими ранее ГИБП. При этом среди пациентов, ранее получавших биологическую терапию, более высокий показатель выживаемости

был в группах применения устекинумаба и адалимумаба по сравнению с этанерцептом. Наиболее частыми причинами отмены ГИБП у детей были потеря эффективности, которая составила 19,2%, и первичная неэффективность препарата – 8,9%. Следует отметить, что отмена препарата вследствие снижения эффективности ГИБП значительно чаще встречалась в группе применения этанерцепта (34,9%) по сравнению с адалимумабом (9,1%) и устекинумабом (0,0%); также подобная картина наблюдалась при оценке первичной неэффективности ГИБП. На фоне проведения терапии ингибиторами TNF- α были зарегистрированы серьезные НЯ в виде развития тяжелых инфекций, значительного увеличения веса и обострения псориаза; следует отметить, что не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ у пациентов, применяющих устекинумаб [42]. Подобные закономерности показателя выживаемости в зависимости от ГИБП описаны и во взрослой популяции, страдающей псориазом. Так, похожие выводы и наблюдения, выделяющие превосходство устекинумаба в эффективности, профиле безопасности и выживаемости по сравнению с ингибиторами TNF- α , были продемонстрированы в исследованиях, анализирующих данные регистров DERMBIO, PSOLAR и BADBIR [43–45].

В настоящее время имеются работы, демонстрирующие влияние различных коморбидных состояний и факторов риска на тяжесть течения псориаза и показатель выживаемости биологической терапии у взрослых, однако отсутствуют сведения о влиянии вышеперечисленных условий на показатель выживаемости ГИБП у детей, что создает окно возможностей для проведения новых крупномасштабных научных исследований. Тем не менее понимание последствий и закономерностей изменения течения болезни при воздействиях на нее различных факторов риска и коморбидных состояний во взрослой популяции может стать ключевым шагом для прогнозирования их возможного влияния и на показатель выживаемости терапии у детей, что в перспективе позволит подобрать наиболее эффективный, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, биологический препарат первой и (или) последующей линии терапии.

Например, доказанным фактом является связь ожирения (проявляющегося высоким индексом массы тела) и других компонентов метаболического синдрома с тяжестью течения псориаза [46]. Так, A. Paller и соавт. продемонстрировали, что индекс массы тела (ИМТ) $\geq$ 85-го перцентиля наблюдался у 37,9% детей с псориазом по сравнению с 20,5% детей контрольной группы. Также интересным наблюдением является тот факт, что отношение шансов развития ожирения (ИМТ $\geq$ 95-го перцентиля) у детей с псориазом, по сравнению с контрольной группой, составило в среднем 4,29, а у детей с тяжелым течением псориаза и вовсе – 4,92 [47]. В нескольких исследованиях многофакторный анализ показал, что ИМТ выше 35 кг/м² является достоверно значимым отрицательным предиктором выживаемости ГИБП [45, 46]. Существует предположение, что для

пациентов с псориазом и высоким показателем ИМТ наиболее подходящим биологическим препаратом является этанерцепт, что требует более глубокого изучения и формирования доказательной базы [32]. В то же время A. Jacobi и соавт. указывают на статистически значимое влияние коморбидных состояний, в том числе метаболического синдрома, на снижение показателя выживаемости терапии ГИБП по сравнению с пациентами, страдающими псориазом, без сопутствующих заболеваний [49]. Однако у пациентов с псориазом и сопутствующим псориатическим артритом, получающих адалимумаб или секукинумаб, показатель выживаемости терапии ГИБП был выше, возможно, из-за их лучшей приверженности к лечению [49, 50], тогда как C. Antoniou и соавт., напротив, наблюдали снижение терапевтического ответа на устекинумаб и этанерцепт у пациентов с сопутствующим псориатическим артритом [51, 52]. Выживаемость биологической терапии может зависеть от клинической формы псориаза, так, M. Kishimoto и соавт. обнаружили, что генерализованный пустулезный псориаз является одним из важнейших предикторов ранней отмены ГИБП [53]. Показатель выживаемости также зависит от возраста начала псориаза: J. Van den Reek и соавт. показали, что более позднее начало псориатической болезни связано с лучшей выживаемостью у адалимумаба [54].

Сопутствующая терапия также может влиять на показатель выживаемости ГИБП: положительный эффект в виде увеличения эффективности и показателя выживаемости ГИБП был продемонстрирован в нескольких работах, рассматривающих комбинированную терапию биологических агентов с метотрексатом, что можно объяснить за счет дополнительного иммуносупрессивного воздействия, влияющего не только на основное заболевание, но и на образование нейтрализующих антител [55, 56]. В то же время применение метотрексата или циклоспорина в качестве сопутствующей терапии увеличивает коэффициент риска наступления неэффективности ГИБП [45]. Что интересно, некоторые работы указывают на то, что длительная предшествующая терапия классическими иммуносупрессивными препаратами, а также выбор в пользу ингибиторов TNF- α вместо устекинумаба являются достоверно значимыми предикторами прекращения лечения биологическими агентами [57]. Эти данные заставляют переосмыслить стандартные алгоритмы лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и делать выбор в пользу раннего назначения терапии в виде ГИБП, минуя назначение классических иммунодепрессантов, с целью достижения лучшей эффективности и долгосрочной ремиссии заболевания. Существуют многие другие возможные предикторы выживаемости биологической терапии, роль которых весьма противоречива. К таким предикторам относят пол (женский пол был ассоциирован с ухудшением показателя выживаемости терапии ГИБП), стаж болезни, употребление алкоголя, курение, сахарный диабет, количество сопутствующих заболеваний, индекс PASI в момент инициации ГИБП, что нуждается в дополнительных исследованиях [50, 58].

В заключительной части хотелось бы представить результаты исследования, проведенного мною совместно с заведующим отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии д. м. н. Н. Н. Мурашкиным на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Исследование было проведено на основании статистического анализа данных пятилетнего ретроспективного наблюдения за 105 пациентами детского возраста с псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, получавших в терапии такие ГИБП, как этанерцепт, адалимумаб и устекинумаб. Нами было отмечено, что показатель выживаемости генно-инженерной биологической терапии со временем неуклонно снижается, а отмена ГИБП в детском возрасте в основном связана с прогрессирующей потерей эффективности. Наиболее выраженный и длительный терапевтический ответ сохранялся у бионаивных пациентов, что еще раз подчеркивает важность правильного выбора препарата первой линии терапии. Наилучший средний показатель выживаемости биологической терапии был отмечен в группе, получавшей устекинумаб, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы TNF- α (адалимумаб и этанерцепт). Данное утверждение было справедливо как для бионаивных пациентов, так и для тех, кто ранее получал лечение биологическими препаратами. Наиболее значимыми факторами, влияющими на рост кумулятивного риска наступления неэффективности биологической терапии, оказались высокий ИМТ на момент инициации ГИБП, отягощенный семейный анамнез и факт предшествующего применения одной или нескольких последующих линий биологической терапии [59]. В целом результаты нашего исследования расширяют имеющиеся знания об аспектах выживаемости биологической терапии у детей, страдающих псориазом, а также согласуются и подтверждают приведенные выше данные как в случае детей, так и взрослых.

Заключение

До сих пор остаются ряд нерешенных вопросов, касающихся изучения механизмов влияния различных условий и факторов на показатель выживаемость биологической терапии у детей. Данная проблема актуальна, поскольку пациенты детского возраста, страдающие псориазом, для поддержания долговременной ремиссии, как правило, нуждаются в длительной терапии ГИБП, которую они продолжают и после достижения совершеннолетнего возраста. Именно поэтому у врача-специалиста должна быть возможность достоверного прогнозирования эффективности и продолжительности применения ГИБП, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, с целью выбора наиболее предпочтительного биологического препарата в качестве первой и последующих линий терапии. Подобный персонализированный подход требует не только проведения комплексного обследования пациентов с псориазом, но и оптимизации имеющихся алгоритмов назначения биологической терапии, чего невозможно достичь без проведения дальнейших исследований по данной тематике.

Список литературы / References

- Cramer J. A., Roy A., Burrell A., Fairchild C. J., Fuldeore M. J., Ollendorf D. A., & Wong P. K. (2008). Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health*, 11 (1), 44–47. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
- No D. J., Inkeles M. S., Amin M., & Wu J. J. (2017). Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment*, 29 (5), 460–466. DOI: 10.1080/09546634.2017.1398393.
- Menter A., Gottlieb A., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May; 58 (5): 826–50. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
- Pinson R., Sofoodian B., Fiorillo L. Psoriasis in children. *Psoriasis (Auckl)*. 2016; 6: 121–129. Published 2016 Oct 20. DOI: 10.2147/PTT.S87650.
- Мурашкин Н. Н., Круглова А. С. и соавт. Коморбидности псориаза в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 460–467. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2149.
- Murashkin N. N., Kругlova L. S. et al. Comorbidity of psoriasis in childhood. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (6): 460–467. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2149.
- Augustin M., Glaeske G., et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010 Mar; 162 (3): 633–6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
- Н. Н. Мурашкин, Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин, Р. В. Епишев. Тяжелые формы псориаза в детском возрасте. Фарматека. 2016; 11 (324): 34–39.
- N. N. Murashkin, E. T. Ambarchyan, A. I. Materikin, R. V. Epishev. Severe forms of psoriasis in childhood. *Pharmateka*. 2016; 11 (324): 34–39.
- Greb J., Weinstein R., Porter S. B., Neimann A. L., Berlin J. A., Margolis D. J. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005 Dec; 141 (12): 1537–41. DOI: 10.1001/archderm.141.12.1537.
- Kubanov A. A., Bogdanova E. V. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019; 95 (4): 8–23. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23>.
- Elvina M. Pediatric Psoriasis: Clinical Features and Course. 2020. 1 (5) OAJBS. ID.000147.
- Greb J., Goldminz A., Elder J. et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16082 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.82>.
- Raharja A., Mahil S. K., Barker J. N. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)*. 2021 May; 21 (3): 170–173. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0257.
- Mahil S. K., Capon F., Barker J. N. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016; 38 (1): 11–27. DOI: 10.1007/s00281-015-0539-8.
- Мурашкин Н. Н., Круглова А. С. и соавт. Коморбидности псориаза в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 460–467. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2149.
- Murashkin N. N., Kругlova L. S. et al. Comorbidity of psoriasis in childhood. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (6): 460–467. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2149.
- Мурашкин Н. Н., Материкин А. И., Амбарчян Э. Т. и соавт. Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 444–451. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2146.
- Murashkin N. N., Materikin A. I., Ambarchyan E. T. et al. Psoriasis and psoriatic arthritis in childhood. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (6): 444–451. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2146.
- Н. Н. Мурашкин, А. А. Хотко, А. И. Материкин. Особенности течения псориаза у подростков: результаты проспективного наблюдения. Клиническая дерматология и венерология. 2013; 11 (6): 82–85.
- N. N. Murashkin, A. A. Khotko, A. I. Mainland. Features of the course of psoriasis in adolescents: results of a prospective observation. *Clinical dermatology and venereology*. 2013; 11 (6): 82–85.
- Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н., Амбарчян Э. Т., Материкин А. И. Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть II): вопросы биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2017; (6): 100–107. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107.
- Namazova-Baranova L. S., Murashkin N. N., Ambarchyan E. T., Materikin A. I. Systemic therapy of psoriasis in childhood (part II): issues of biological therapy. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2017; (6): 100–107. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107.
- Л. С. Намазова-Баранова, Н. Н. Мурашкин, Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин. Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть I). Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 4. С. 74–81.
- L. S. Namazova-Baranova, N. N. Murashkin, E. T. Ambarchyan, A. I. Mainland. Systemic therapy for psoriasis in childhood (part I). *Bulletin of dermatology and venereology*. 2017. No. 4. P. 74–81.
- Намазова-Баранова Л. С., Бакулев А. Л., Мурашкин Н. Н., Нам Л. Н., Иванов Р. А. Лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей: новые возможности генно-инженерной биологической терапии. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (5): 446–450. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2322.
- Namazova-Baranova L. S., Bakulev A. L., Murashkin N. N., Nam L. N., Ivanov R. A. Treatment of moderate and severe psoriasis in children: new opportunities for genetically engineered biological therapy. *Questions of modern pediatrics*. 2021; 20 (5): 446–450. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2322.
- Leonardi C. L., Kimball A. B., et al. PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008 May 17; 371 (9625): 1665–74. DOI: 10.1016/S0140-6736 (08)60725-4.
- Papp K. A., Langley R. G., et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2013 Feb; 168 (2): 412–21. DOI: 10.1111/bjd.12110.

22. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. и соавт. Эффективность и безопасность устекинумаба у детей с бляшечной, эритродермической и ладонно-подошвенной формами псориаза: ретроспективное когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 531–537. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2153.
- Murashkin N.N., Ambarchyan E.T., Epishev R.V. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in children with plaque, erythrodermic, and palmoplantar psoriasis: a retrospective cohort study. Questions of modern pediatrics. 2020; 19 (6): 531–537. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2153.
23. Landells I., Marano C., Hsu M.C. et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol 2015; 73: 594–603.
24. Griffiths C.E., Strober B.E., van de Kerkhof P., et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010 Jan 14; 362 (2): 118–28.
25. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т. Сравнительная оценка эффективности и безопасности ингибиторов TNFα и IL12/23 в терапии псориаза у детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (6): 455–463. DOI: 10.15690/pf.v15i6.1983.
- Murashkin N.N., Ambarchyan E.T. Comparative evaluation of the efficacy and safety of TNFα and IL12/23 inhibitors in the treatment of psoriasis in children. Pediatric pharmacology. 2018; 15 (6): 455–463. DOI: 10.15690/pf.v15i6.1983.
26. Kaushik S.B., Lebwohl M.G. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. Int J Dermatol. 2019 Jun; 58 (6): 649–658. DOI: 10.1111/ijd.14246.
27. Mariette X., Tubach F., Bagheri H., et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (2): 400–408. DOI: 10.1136/ard.2009.117762.
28. Mankia S., Peters J.E., Kang S., Moore S., Ehrenstein M.R. Tuberculosis and anti-TNF treatment: experience of a central London hospital. Clin Rheumatol. 2011 Mar; 30 (3): 399–401. DOI: 10.1007/s10067-010-1605-1.
29. Lezcano Carduz V.P., Mingo Bofin D., Durán Poveda S.P. Squamous Cell Neoplasm of the Ocular Surface in a Patient with Psoriasis Treated With Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors. Cornea. 2015 Jul; 34 (7): 833–4. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000465.
30. Diak P., Siegel J., et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum. 2010 Aug; 62 (8): 2517–24. DOI: 10.1002/art.27511.
31. McCroskey P., Wallace C.A., et al. Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. Pediatr Rheumatol Online J. 2010 Jun 14; 8: 18. DOI: 10.1186/1546-0096-8-18.
32. Paller A.S., Siegfried E.C., et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology, 2016; 74 (2), 280–287. e3. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.09.056.
33. Papp K., Thaci D., et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet, 2017. 390 (10089), 40–49. DOI: 10.1016/s0140-6736 (17)31189-3.
34. Zangrilli A., Bavetta M., & Bianchi L. (2020). Adalimumab in children and adolescents with severe plaque psoriasis: a safety evaluation. Expert Opinion on Drug Safety. DOI: 10.1080/14740338.2020.1752659.
35. Thaci D., Papp K. et al. Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Severe Chronic Plaque Psoriasis from a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study. British Journal of Dermatology. 2019. DOI: 10.1111/bjd.18029.
36. Sator P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience. Ther Adv Chronic Dis. 2018; 9 (8): 147–158. DOI: 10.1177/2040622318772705.
37. Kalb R.E., Fiorentino D.F. et al. Risk of Serious Infection with Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA Dermatol. 2015 Sep; 151 (9): 961–9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
38. Kellen Roselyn et al. Efficacy and safety of ustekinumab in adolescents. Pediatric health, medicine and therapeutics. Vol. 7. 19 Sep. 2016. 109–120. DOI: 10.2147/PHMT.S75836.
39. Magnolo N., et al. A phase III open-label, randomized multicenter study to evaluate efficacy and safety of secukinumab in pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: 24-week results. J Am Acad Dermatol. 2021; S0190-9622 (21) 02509-3. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.08.066.
40. Van den Reek J.M.P.A., Kievit W., et al. Drug Survival Studies in Dermatology: Principles, Purposes, and Pitfalls. Journal of Investigative Dermatology, 2015; 135 (7), 1–5. DOI: 10.1038/jid.2015.171.
41. Di Meglio, Paola et al. Psoriasis. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. Vol. 4, 8 a015354. 1 Aug. 2014. DOI: 10.1101/cshperspect.a015354.
42. Phan C., Beauchet A., et al. Biological treatments for paediatric psoriasis (BiPe): A retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2019. DOI: 10.1111/jdv.15579.
43. Gniadecki R., Bang B., et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. British Journal of Dermatology, 2014; 172 (1), 244–252. DOI: 10.1111/bjd.13343.
44. Strober B.E., Bissonnette R., et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). J Am Acad Dermatol. 2016 May; 74 (5): 851–61. e4. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.017.
45. Warren R.B., Smith, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). Journal of Investigative Dermatology, 2015; 135 (11), 2632–2640. DOI: 10.1038/jid.2015.208.
46. Fleming P., Kraft J., Gulliver W.P., Lynde C. The Relationship of Obesity with the Severity of Psoriasis: A Systematic Review. J Cutan Med Surg. 2015 Sep-Oct; 19 (5): 450–6. DOI: 10.1177/1203475415586332.
47. Paller A.S., Mercy K., Kwasny M.J., Choon S.E., Cordoro K.M., Girolomoni G., Menter A., Tom W.L., Mahoney A.M., Oostveen A.M., Seyger M.M. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. JAMA Dermatol. 2013 Feb; 149 (2): 166–76. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.1078.
48. Cerveró A.D., Cardona G., Morales A., et al. 4CPS-041 Drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis European Journal of Hospital Pharmacy 2018; 25: A59–A60.
49. Jacobi A., Rustenbach S.J., & Augustin M. (2015). Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. International Journal of Dermatology, 55 (3), 296–302. DOI: 10.1111/jid.12879.
50. Yiu Z.Z.N., Mason K.J., Hampton P.J., et al. BADBIR Study Group. Drug survival of adalimumab, ustekinumab, and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic and Immunomodulators Register (BADBIR) [published online March 2, 2020. Br J Dermatol. DOI: 10.1111/bjd.18981.
51. Antoniou C., Dessinioti C., Stratigos A., et al. Etanercept in severe, recalcitrant psoriasis: clinical response, safety profile and predictors of response based on a single institution's experience. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23: 979–982.
52. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008; 371: 1675–1684.
53. Kishimoto M., Komine M., et al. Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real-world setting in Japan. The Journal of Dermatology, 2019. DOI: 10.1111/1346-8138.15146.
54. Van den Reek J.M.P.A., Tummers M., et al. Predictors of adalimumab drug survival in psoriasis differ by reason for discontinuation: long-term results from the Bio-CAPTURE registry. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014; 29 (3), 560–565. DOI: 10.1111/jdv.12636.
55. Vermeire S., Noman M., van Assche G., et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. Gut. 2007 Sep; 56 (9): 1226–31.
56. Gottlieb A.B., Langley R.G., Strober B.E., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2012 Sep; 167 (3): 649–57.
57. Shalom G., Cohen A.D., et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. Journal of the American Academy of Dermatology, 2017; 76 (4), 662–669. e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.10.033.
58. Zorlu O., Bülbül Başkan E., et al. Predictors of drug survival of biologic therapies in psoriasis patients. Journal of Dermatological Treatment, 2020; 1–17. DOI: 10.1080/09546634.2020.1763240.
59. Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (5): 451–458. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2323.
- Ivanov R.A., Murashkin N.N. Survival of biological therapy in children with psoriasis: a cohort study. Questions of modern pediatrics. 2021; 20(5): 451–458. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2323.

Статья поступила / Received 16.04.22

Получена после рецензирования / Revised 18.04.22

Принята в печать / Accepted 19.04.22

Сведения об авторе

Иванов Роман Александрович, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии. ORCID: 0000-0002-0081-0981

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Для переписки: Иванов Роман Александрович. E-mail: isixs@gmail.com

Для цитирования: Иванов Р.А. Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей. Медицинский алфавит. 2022; (8): 80–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85>.

About author

Ivanov Roman A., dermatovenereologist of Dept of Dermatology with Laser Surgery Group of the Research Institute of Pediatric Dermatology. ORCID: 0000-0002-0081-0981

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

For correspondence: Ivanov Roman A. E-mail: isixs@gmail.com

For citation: Ivanov R.A. Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children. Medical alphabet. 2022; (8): 80–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-80-85>.



Атопический дерматит и целиакия как коморбидные состояния в детской дерматологии

Л. А. Опрятин

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит – хронический дерматоз, наиболее часто встречающийся в практике детского дерматолога. Зачастую кожный процесс тяжело поддается лечению, что может быть связано с непереносимостью глютена, обусловленной целиакией, а значит, требует полного исключения из рациона продуктов на основе gluten-содержащих злаков – пшеницы, ржи, ячменя. В статье представлены данные, свидетельствующие о высокой встречаемости целиакии среди детей с атопическим дерматитом, превышающей частоту в общей популяции. Учитывая вышесказанное, пациенты с атопическим дерматитом, в особенности с упорно протекающим, торпидным течением нуждаются в проведении скрининга на глютензависимую энтеропатию, а при ее подтверждении дополнительно нуждаются в консультировании врачом диетологом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атопический дерматит, целиакия, безглютеновая диета, глютен.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Atopic dermatitis and celiac disease as comorbid conditions in pediatric dermatology

L. A. Opyatin

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Atopic dermatitis is a chronic dermatosis most often encountered in the practice of a pediatric dermatologist. Often, the skin process is difficult to treat, which may be due to gluten intolerance caused by celiac disease, and therefore requires the complete exclusion from the diet of products based on gluten-containing cereals: wheat, rye, barley. The article presents data indicating a high incidence of celiac disease among children with atopic dermatitis, exceeding the frequency in the general population. Given the above, patients with atopic dermatitis, especially those with persistent, torpid course, need to be screened for celiac disease, and if it is confirmed, they additionally need to be consulted by a nutritionist.

KEY WORDS: atopic dermatitis, celiac disease, gluten-free diet, gluten.

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

Атопический дерматит

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. АтД в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте, значительно нарушает качество жизни больного и членов его семьи [1]. Атопическим дерматитом страдают 15–20 % детей и 1–3 % взрослых во всем мире, и его распространенность имеет тенденцию к увеличению с годами [2]. В основе патогенеза АтД лежит иммунозависимое воспаление кожи на фоне активации Th2-клеток, нарушение эпидермального барьера, увеличивающего сухость и трансэпидермальную потерю воды и создающее условия для трансдермального поступления аллергенов, генетически детерминированное повреждение кожного барьера [3]. Важное место в поддержании воспаления принадлежит микробной экземе как последствию присоединения вторичной инфекции в очагах воспаления [4].

Дебют заболевания обычно приходится на ранний детский возраст [5]. При этом дебют может сопровождаться симптомами аллергических реакций, в том числе на пищу, у 50 % больных на первом году жизни и у 85 % в возрасте до 5 лет [6].

В последнее время все больше данных свидетельствует о том, что в развитии атопического дерматита может играть аутоиммунитет. Показано, что АтД может быть связан с другими аутоиммунными процессами, в основе которых лежат аутоиммунные механизмы.

Целиакия

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – относительно редкое заболевание, распространенность которого в общей популяции может составлять 1 % [7]. Этиологическим фактором этого заболевания является глютен, в связи с чем пожизненная безглютеновая диета – обязательное условие лечебного режима у пациента с данным заболеванием [8]. По сравнению с общей популяцией пациенты с целиакией чаще страдают другими иммуноопосредованными заболеваниями, в том числе воспалительными заболеваниями

кожи [8–12]. Показано, что распространенность целиакии среди детей с дерматологической патологией может достигать 2,1 % [13]. Несмотря на то что герпетиформный дерматит является наиболее характерным проявлением глютенной энтеропатии, другие кожные патологии могут также сопровождать целиакию [14].

Ассоциация atopического дерматита и целиакии

Показана связь atopического дерматита с целиакией. Ressa и соавт. в 2014 году проанализировали распространенность целиакии у 351 ребенка с АД по сравнению с общей педиатрической популяцией и показали, что риск развития целиакии у пациентов с АД в четыре раза выше [15]. Это исследование также подчеркивает необходимость своевременной оценки экономической эффективности скрининга пациентов с АД на целиакию для предотвращения долгосрочных осложнений. Более того, Ciacchi и соавт. провели исследование «случай – контроль» с участием 4114 взрослых пациентов с целиакией и без нее и обнаружили, что АД в три раза чаще встречается у пациентов с целиакией и в два раза чаще у их родственников, чем у их супругов. Биологический механизм, который может лежать в основе ассоциации atopического дерматита и целиакии, не установлен, однако предложено несколько гипотез. При целиакии повреждение кишечного барьера повышает его проницаемость и подвергает лимфоидную ткань воздействию большего количества макромолекул, вызывая аллергические реакции [16]. Патогенез atopических состояний, в свою очередь, связывают с повреждением слизистой оболочки [17], поскольку повышенная проницаемость слизистой оболочки может способствовать прохождению аутоантигенов через кишечную стенку, вызывая тем самым гиперактивацию иммунной системы [18]. Кроме того, полиморфизм гена белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами, связан с atopическим дерматитом и некоторыми аутоиммунными заболеваниями, включая болезнь Крона, и предполагается, что он играет важную роль в регуляции иммунного ответа при этих состояниях [18–20].

В 2014 году Ressa и соавт. было проведено исследование, включавшее 351 ребенка с активной формой atopического дерматита в возрасте от 6 месяцев до 18 лет. С целью постановки глютенной энтеропатии проводилась серологическая оценка уровня антител к тканевой трансглутаминазе и глиадину. При превышении референсных значений пациентам проводилась прицельная биопсия слизистой оболочки тонкой кишки с последующим гистологическим исследованием. Было продемонстрировано повышение уровня антител (АТ) IgA к тканевой трансглутаминазе (тТГ) у 1,4 % детей, из них у двоих детей был также положительный повышенный результат уровня IgG к тТГ. У 3,1 % детей выявлены положительный антитела к глиадину. У всех четырех пациентов с положительным серологическим анализом к АТ тТГ целиакия была подтверждена гистологически. У остальных пациентов с положительными АТ к глиадину в динамике показаны нормальные значения, что исключает наличие кишечной патологии. Лишь у одного пациента из четырех с подтвержденной целиакией наблюдались выраженные кишечные формы глютенной энтеропатии [15].

Более высокие показатели распространенности целиакии среди детей с atopическим дерматитом были показаны в 2021 году на основании исследования, проведенного в России на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Так, среди 406 пациентов с atopическим дерматитом у 10 (2,4 %) детей выявлена глютенная энтеропатия. Постановка диагноза проводилась аналогичным образом на основании критериев ESPGHAN, то есть опираясь как на данные лабораторных показателей уровня АТ к тТГ, так и на результаты гистологического исследования после проведенной прицельной биопсии слизистой оболочки тонкой кишки [13].

Таким образом, показано, что целиакия среди детей с АД встречается относительно часто, что указывает на необходимость скрининга на наличие глютенной энтеропатии. При этом следует отметить, что в соответствии с проведенным исследованием существует необходимость скрининга детей не только с АД, но и другой дерматологической патологией.

Лечение АД направлено на борьбу с неполноценным кожным барьером [21], нарушенным микробиомом [22], воспалением, зудом [23], вторичной инфекцией [24, 25] и заключается в регулярном применении эмоленов [26], топических кортикостероидов [27], топических ингибиторов кальциневрина [28], фототерапии, а также, при торпидном течении заболевания, системной терапии [29]. Однако при сопутствующей глютенной энтеропатии во внимание стоит брать пищевое поведение пациента, а именно полное исключение из рациона глютен-содержащих продуктов, употребление которых не позволит достичь ремиссии как кожного, так и гастроинтестинального патологических процессов.

Заключение

У пациентов с АД, особенно в трудно поддающихся лечению случаях, следует обращать внимание на сопутствующие признаки мальабсорбции, чтобы заподозрить целиакию. Более того, при наличии АТ-маркеров целиакии, при наличии атрофии ворсинок тонкой кишки гастроинтестинальные симптомы целиакии могут отсутствовать, заболевание может проявлять себя внекишечной симптоматикой либо вообще асимптомно, что создает трудности для своевременной диагностики и вовремя назначенного лечения. В этой связи является целесообразным проведение скрининга на целиакию у детей с дерматологическими заболеваниями, в особенности с atopическим дерматитом. На фоне назначения БГД пациентам с целиакией и АД нормализуются как показатели со стороны желудочно-кишечного тракта, так и лучшим образом достигается ремиссия кожного заболевания.

Список литературы / References

1. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.И., Вишнева Е.А., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 279–294. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A., Ilyina N.I., Kurbacheva O.I., Vishneva E.A., Novik G.A., Petrovsky F.I., Makarova S.G., Murashkin N.N., Alekseeva A.A., Selimzyanova L.R., Levina Yu.G., Efendieva K.E., Voznesenskaya N.I. Atopic dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy. Questions of Modern Pediatrics. 2016; 15 (3): 279–294.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab. 2015; 66 (Suppl. 1): 8–16. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet. 2006; 368: 733–43.

3. Мурашкин Н.Н. Нарушения дермального барьера как фактор хронизации дерматозов в детском возрасте, подходы к терапии: теоретические и практические инновации. Лечащий врач № 6, 2014.
Murashkin N.N. Dermal barrier disorders as a factor in the chronicity of dermatoses in childhood, approaches to therapy: theoretical and practical innovations. Attending Physician No. 6, 2014.
4. Бакулев А.А., Кравченко С.С., Мурашкин Н.Н., Игонина И.А., Епифанова А.Ю., Слесаренко Н.А. Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 6. С. 98–97.
Bakulev A. A., Kravchenko S. S., Murashkin N. N., Igonina I. A., Epifanova A. Yu., Slesarenko N. A. Microbial eczema: new possibilities of combined topical therapy. Bulletin of dermatology and venereology. 2011. No. 6. P. 98–97.
5. Dharmage S. C., Lowe A. J., Matheson M. C., Burgess J. A., Allen K. J., Abramson M. J. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2014; 69: 17–27. Shaker M. New insights into the allergic march. Curr Opin Pediatr. 2014; 26: 516–20.
6. Spergel J. M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105: 99–106 (quiz 107–9, 117). Sidbury R., Davis D. M., Cohen D. E., et al.; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014; 71: 327–49.
7. Rubio-Tapia A., Ludvigsson J. F., Brantner T. L., Murray J. A., Everhart J. E. The prevalence of celiac disease in the United States. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 1538–44.
8. Chaung R. S., Larson S. A., Khaleghi S., et al. Prevalence and morbidity of undiagnosed celiac disease from a community-based study. Gastroenterology. 2017; 152: 830–39.
9. Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Мурашкин Н.Н. Безглютеновая диета у детей с дерматологической патологией. Педиатрическая фармакология. 2022; 19 (1): 27–32.
Opryatyn L. A., Borovik T. E., Murashkin N. N. Gluten-free diet in children with dermatological pathology. Pediatric Pharmacology. 2022; 19 (1): 27–32.
10. Rodrigo L., Befeta-Goriti V., Alvarez N., et al. Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease. Nutrients. 2018; 10.
11. Elli L., Bonura A., Garavaglia D., et al. Immunological comorbidity in coeliac disease: associations, risk factors and clinical implications. J Clin Immunol. 2012; 32: 984–90.
12. Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева, А.П. Фисенко, М.И. Гусева, Т.В. Бушуева, Н.Г. Звонкова, В.А. Сковорода, Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, О.Л. Лукьянова, Р.В. Епишев, А.Ю. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Т.В. Радыхина, С.В. Петричук, Е.А. Семикина, Е.А. Копыльцова, М.М. Лохматов, К.А. Куликов. Целиакия у детей с патологией кожи: мультидисциплинарная проблема. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (5): 247–256.
T. E. Borovik, E. A. Roslavtseva, A. P. Fisenko, M. I. Guseva, T. V. Bushueva, N. G. Zvonkova, V. A. Skvortsova, N. N. Murashkin, L. A. Opryatyn, O. L. Lukyanova, R. V. Epishev, A. Yu. Materikin, E. T. Ambarchyan, T. V. Radygina, S. V. Petrichuk, E. L. Semikina, E. A. Kopyltsova, M. M. Lohmatov, K. A. Kulikov. Celiac disease in children with skin pathology: a multidisciplinary problem. Pediatrics. G. N. Speransky. 2020; 99 (5): 247–256.
13. Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Мурашкин Н.Н. Распространенность целиакии среди детей с дерматологической патологией: одномоментное исследование с описанием серии госпитальных случаев. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (5): 402–406. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2313.
Opryatyn L. A., Borovik T. E., Roslavtseva E. A., Murashkin N. N. The prevalence of celiac disease among children with dermatological pathology: a cross-sectional study describing a series of hospital cases. Questions of Modern Pediatrics. 2021; 20 (5): 402–406. DOI: 10.15690/vsp.v20i5.2313.
14. Humbert P., Pelletier Dreno B., Puzenat E., Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. Eur J Dermatol. 2006; 16 (1): 4–11.
15. Ress K., Annus T., Putnik U., Luts K., Uibo R., Uibo O. Celiac Disease in Children with Atopic Dermatitis. Pediatr. Dermatol. 2014; 31, 483–488.
16. Bischof S. C., Mayer J. H., Manns M. P. Allergy and the gut. Int Arch Allergy Immunol. 2000; 121: 270–83.
17. Zauli D., Grassi A., Granito A., et al. Prevalence of silent coeliac disease in atopics. Dig Liver Dis. 2000; 32: 775–9.
18. Cipriani F., Marzatico A., Ricci G. Autoimmune diseases involving skin and intestinal mucosa are more frequent in adolescents and young adults suffering from atopic dermatitis. J Dermatol. 2017; 44: 1341–8.
19. Jones G., Wu S., Jang N., Fulcher D., Hogan P., Stewart G. Polymorphisms within the CTLA4 gene are associated with infant atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2006; 154: 467–71.
20. King A. L., Moodie S. J., Fraser J. S., et al. Coeliac disease: investigation of proposed causal variants in the CTLA4 gene region. Eur J Immunogenet. 2003; 30: 427–32.
21. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Федоров Д.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Опрятин Л.А., Савелова А.А., Иванов Р.А., Ахмад В. Синдром чувствительной кожи при atopическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (4): 285–293.
Murashkin N. N., Epishev R. V., Fedorov D. V., Materikin A. I., Ambarchyan E. T., Opryatyn L. A., Savelova A. A., Ivanov R. A., Akhmad V. Sensitive skin syndrome in atopic dermatitis in children: features of pathogenesis and therapeutic tactics. Questions of Modern Pediatrics. 2019; 18 (4): 285–293.
22. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В. Особенности микробиома кожи у детей с atopическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (5): 304–309.
Murashkin N. N., Materikin A. I., Opryatyn L. A., Epishev R. V., Ambarchyan E. T., Ivanov R. A., Fedorov D. V. Features of the skin microbiome in children with atopic dermatitis and new opportunities for pathogenetic therapy. Pediatric Pharmacology. 2019; 16 (5): 304–309.
23. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В., Куколева Д.С. Зуд при atopическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 468–476. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2151.
Murashkin N. N., Opryatyn L. A., Epishev R. V., Materikin A. I., Ambarchyan E. T., Ivanov R. A., Fedorov D. V., Kukoleva D. S. Itching in atopic dermatitis: from etiologic features to therapeutic tactics. Questions of Modern Pediatrics. 2020; 19 (6): 468–476. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2151.
24. Н.Н. Мурашкин, М.И. Глузмин, Н.Э. Скобиков, А.Л. Бакулев, А.И. Материкин, М.М. Глузмина, А.А. Хотко. Роль метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм atopического дерматита в детском возрасте. Пути достижения ремиссии. Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 1. С. 66–74.
N. N. Murashkin, M. I. Gluzmin, N. E. Skoblikov, A. L. Bakulev, A. I. Materikin, M. M. Gluzmina, A. A. Hotko. The role of methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus in the pathogenesis of severe forms of atopic dermatitis in childhood. Ways to achieve remission. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2012. No. 1. P. 66–74.
25. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Федоров Д.В. Инновации в терапии atopического дерматита, осложненного вторичной инфекцией. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (4): 318–323. DOI: 10.15690/vsp.v15i4.1946.
Murashkin N. N., Materikin A. I., Ambarchyan E. T., Epishev R. V., Fedorov D. V. Innovations in the treatment of atopic dermatitis complicated by secondary infection. Pediatric Pharmacology. 2018; 15 (4): 318–323. DOI: 10.15690/vsp.v15i4.1946.
26. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А., Федоров Д.В., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Современные представления о возможностях вторичной профилактики atopического дерматита у детей с atopическим дерматитом. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 514–519. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2142.
Murashkin N. N., Namazova-Baranova L. S., Ivanov R. A., Fedorov D. V., Ambarchyan E. T., Epishev R. V., Maidkin A. I., Opryatyn L. A., Savelova A. A. Modern ideas about the possibilities of the secondary prevention of «Atopic March» in children with atopic dermatitis. Questions of modern pediatrics. 2020; 19 (6): 514–519. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2142.
27. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В. Современные представления о патогенезе и принципах наружной терапии atopического дерматита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 584–589. DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1655.
Murashkin N. N., Maidkin A. I., Ambarchyan E. T., Epishev R. V. Modern ideas about the pathogenesis and the principles of outdoor therapy of atopic dermatitis in children. Questions of modern pediatrics. 2016; 15 (6): 584–589. DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1655.
28. Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Григорьев С.Г., Федоров Д.В., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Профилактика развития транскutánной сенсибилизации к белкам коровьего молока при atopическом дерматите у детей первого года жизни: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 538–544. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2152.
Murashkin N. N., Makarova S. G., Grigoriev S. G., Fedorov D. V., Ivanov R. A., Ambarchyan E. T., Epishev R. V., Materikin A. I., Opryatyn L. A., Savelova A. A. Prevention of the development of transcutaneous sensitization to cow's milk proteins in atopic dermatitis in infants: a cohort study. Questions of modern pediatrics. 2020; 19 (6): 538–544. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2152.
29. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В., Куколева Д.С. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм atopического дерматита в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 432–443. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2145.
Murashkin N. N., Namazova-Baranova L. S., Opryatyn L. A., Epishev R. V., Maidkin A. I., Ambarchyan E. T., Ivanov R. A., Fedorov D. V., Kukoleva D. S. Biological therapy of medium-and-heavy and heavy forms of atopic dermatitis in childhood. Questions of Modern Pediatrics. 2020; 19 (6): 432–443. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2145.

Статья поступила / Received 03.04.22

Получена после рецензирования / Revised 11.04.22

Принята в печать / Accepted 14.04.22

Сведения об авторе

Опрятин Леонид Андреевич, врач отделения дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии, н.с. лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии.
E-mail: opryatyn.l@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0858-8780

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Для переписки: Опрятин Леонид Андреевич. E-mail: opryatyn.l@gmail.com

About author

Opryatyn Leonid A., physician of Dept of Dermatology with Laser Surgery Group of the Research Institute of Pediatric Dermatology, researcher at Laboratory of Skin Pathology of the Dept of Scientific Research in Pediatrics. E-mail: opryatyn.l@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0858-8780

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

For correspondence: Opryatyn Leonid A. E-mail: opryatyn.l@gmail.com

Для цитирования: Опрятин Л.А. Atopический дерматит и целиакия как коморбидные состояния в детской дерматологии. Медицинский алфавит. 2022; (8): 86–88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-86-88>.

For citation: Opryatyn L. A. Atopic dermatitis and celiac disease as comorbid conditions in pediatric dermatology. Medical alphabet. 2022; (8): 86–88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-86-88>.



Современные представления об этиологических факторах развития задержки полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

М. А. Леонова^{1,2}

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз характеризуется широким спектром клинических проявлений: при легком течении от единичных пузырей и эрозий, преимущественно с акральной локализацией, незначительно влияющих на качество и продолжительность жизни пациентов, до тяжелых инвалидизирующих форм с высоким уровнем смертности от недостаточности питания, септицемии в раннем возрасте и высокого риска развития плоскоклеточной карциномы кожи у взрослых пациентов. По данным многочисленных исследований, у детей, страдающих хроническими заболеваниями, часто отмечается задержка полового созревания. На сегодняшний день нет достоверных данных о частоте встречаемости задержки полового созревания у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, что представляет интерес для дальнейших исследований с целью более индивидуализированного подхода к лечению и улучшения качества жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный буллезный эпидермолиз, буллезный эпидермолиз, недостаточность питания, половое созревание, задержка полового созревания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор подтверждает отсутствие конфликта интересов.

Источник финансирования: отсутствует.

Current representations about etiological factors in development of delayed puberty in children with inherited epidermolysis bullosa

М. А. Leonova^{1,2}

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Inherited epidermolysis bullosa is distinguished by a wide range of clinical manifestations: from single blisters and erosions, mainly with acral localization, which insignificantly affect the quality and life expectancy of patients with a mild course of the disease, to severe disabling forms with a high mortality rate from multifactorial malnutrition, septicemia in early age and high risk of developing squamous cell carcinoma of the skin in adult patients. According to research studies, in children suffering from chronic diseases, there is often a delay of puberty. To date, there are no reliable data on the incidence of delayed puberty in children with inherited epidermolysis bullosa, which is of interest for further research in order to more individualized approach to treatment and improve the quality of life of patients.

KEY WORDS: inherited epidermolysis bullosa, epidermolysis bullosa, malnutrition, puberty, delayed puberty.

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

Funding: There was no funding for this material.

Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой группу орфанных заболеваний кожи с генетической и фенотипической неоднородностью, основным клиническим симптомом которой является образование пузырей на коже и (или) слизистых оболочках при самом незначительном физическом и (или) химическом воздействии, а также без четкой связи с предшествующей травматизацией вследствие разрушения межклеточных связей в эпидермисе и зоне базальной мембраны кожи [1, 2, 3].

Все основные типы и подтипы ВБЭ являются результатом мутации в генах, кодирующих синтез структурных белков кожи [4].

Форма и степень тяжести ВБЭ зависят от конкретного генетического дефекта, так как мультигетерогенность клинических проявлений обуславливается множеством различных мутаций [5].

Несмотря на то что определенные гены экспрессируются исключительно или преимущественно в эпителии кожи и (или) слизистых оболочек, некоторые из них имеют более широкое распределение и мутации могут

затрагивать ткани других органов и систем с тяжелым течением заболевания и высоким уровнем смертности [6].

По данным Национального регистра буллезного эпидермолиза (БЭ) США, распространенность и заболеваемость ВБЭ составляет 11,1 случая на 1 миллион человек и 19,6 случая на 1 миллион живорождений соответственно [7].

Современная классификация врожденного буллезного эпидермолиза

Согласно последнему пересмотру классификации БЭ на Международном консенсусном совещании в Лондоне в 2020 году выделяют четыре основных типа ВБЭ:

1. простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ) – с образованием пузырей исключительно на уровне базального слоя эпидермиса;
2. пограничный буллезный эпидермолиз (ПогрБЭ) – с образованием пузырей на уровне светлой пластинки базальной мембраны;
3. дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) – с образованием пузырей на уровне плотной пластинки базальной мембраны;
4. буллезный эпидермолиз Киндлер (КБЭ) – с переменным уровнем образования пузырей [8, 9, 10].

Дальнейшая подклассификация на подтипы основывается на фенотипических особенностях пациентов, типе наследования (доминантный или рецессивный), изменении экспрессии определенных структурных белков кожи, типе мутации, конкретном вовлеченном гене и включает 35 различных клинических форм ВБЭ (14 ПБЭ, 9 ПогрБЭ, 11 ДБЭ, 1 БЭК) [8].

Поражения эпителизированных и неэпителизированных тканей при врожденном буллезном эпидермолизе

Основным признаком всех типов ВБЭ является образование пузырей на коже и (или) слизистых оболочках, при вскрытии которых остаются эрозии [1].

При тяжелом течении ВБЭ (особенно при ДБЭ), несмотря на современный уровень развития диетологической помощи, у пациентов часто наблюдается выраженная белково-энергетическая недостаточность, связанная с недостаточностью питания мультифакторного генеза у данной когорты пациентов [11].

По данным С.Г. Макаровой, Л.С. Намазовой-Барановой и Н.Н. Мурашкина, у детей с ДБЭ наблюдается выраженное снижение индексов Z-score (отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения), WAZ (z-score масса тела / возраст) и BAZ (z-score индекс массы тела / возраст), почти у половины пациентов индекс BAZ был ниже –3, что соответствует тяжелой недостаточности питания [12, 13].

Недостаточность питания при тяжелых формах ВБЭ является результатом повреждения эпителия в ротовой полости и желудочно-кишечном тракте, которое приводит к образованию пузырей, болезненных эрозий и рубцовых изменений [14]. Образующиеся в ротовой полости

рубцы приводят к заращению вестибулярных складок, микростомии и анкилоглоссии [15], а стриктуры пищевода и прямой кишки могут вызывать дисфагию, фагодинию, гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры и вторичную анорексию [14, 15, 16].

У пациентов с ВБЭ встречаются недоразвитие зубочелюстной системы, скученность зубов, гипоплазия эмали. Болезненные эрозии, рубцовые осложнения в полости рта и стоматологические проблемы в значительной степени затрудняют гигиену полости рта у пациентов, что способствует развитию множественного кариеса и приводит к ранней частичной или полной адентии, трудностям в приеме пищи [15].

Потребность в питательных веществах еще больше усугубляется в результате транскутанной и трансмукозальной потери белка, плазмы и форменных элементов крови, способствующих развитию гипоальбуминемии, гипопротеемии, умеренной или тяжелой мальабсорбции, мультифакторной рефрактерной анемии, задержке роста [14, 16, 17], а также гиперметаболизма, связанного с непрерывной регенерацией кожи и вторичной бактериальной колонизацией [18, 19, 20], из-за которой пациенты с наиболее тяжелыми формами ВБЭ находятся в постоянном состоянии хронического воспалительного процесса [21]. Самым грозным осложнением персистирующей инфекции кожи является развитие вторичной септицемии вплоть до летального исхода [15].

При ВБЭ может поражаться опорно-двигательный аппарат с образованием псевдосиндактилий и сгибательных контрактур суставов, возникающих преимущественно при тяжелом рецессивном ДБЭ, что приводит к выраженным нарушениям функции кисти и снижению физической активности [15].

При наиболее тяжелых формах ВБЭ могут формироваться остеопения и остеопороз [15]. Нарушения фосфорно-кальциевого (преимущественно кальциевого) обмена имеются у большого числа детей с ДБЭ, а также у большинства пациентов отмечена недостаточность витамина D [22].

Среди прочих осложнений встречаются поражения органа зрения (инъекция конъюнктивы, слезотечение, образование пузырей и эрозий на роговице, рубцевание роговицы, образование паннуса, симблефарон, анкилоблефарон, эктропион), мочеполовой системы (стеноз мочевыводящих путей, гидронефроз, хроническая почечная недостаточность, гломерулонефрит, IgA-нефропатия, амилоидоз почек), дыхательной системы (стеноз гортани) [14], сердечно-сосудистой системы (дилатационная кардиомиопатия), развитие инвазивных злокачественных новообразований кожи (плоскоклеточная карцинома кожи), депрессии и негативного образа восприятия собственного тела [15].

Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Согласно многочисленным данным, у детей, страдающих хроническими заболеваниями, часто отмечается функциональная задержка полового созревания мульти-

факторной этиологии, которая, в свою очередь, оказывает влияние на физическое развитие, метаболизм костной ткани и психологическое состояние пациентов [23].

На сегодняшний день нет опубликованных исследований о частоте встречаемости задержки полового созревания у детей с ВБЭ, хотя, согласно наблюдениям, она часто встречается у детей с наиболее тяжело протекающими клиническими формами, сопровождающимися недостаточностью питания мультифакторного генеза [15].

Согласно личным наблюдениям А. Martinez и С. Brain, у пациентов с тяжелыми формами ВБЭ имеется гипогонадотропный гипогонадизм со сниженными показателями лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, вероятными причинами которых являются недостаточность питания и хроническое воспаление, запускаящее синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли – альфа) с последующими нарушениями регуляции оси «гормон роста (ГР) – инсулиноподобный фактор роста – 1» (соматотропная ось) с частичной резистентностью рецепторов в тканях-мишенях к ГР и модификацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с развитием гипогонадотропного гипогонадизма посредством механизма обратной связи [24].

Заключение

Для тяжелых форм ВБЭ характерна мультисистемность поражения с развитием недостаточности питания, состояния хронического воспаления и нарушения метаболизма костной ткани. В связи с отсутствием опубликованных работ о частоте встречаемости задержки полового созревания у детей с ВБЭ и ее патогенетических аспектах, дальнейшее проведение исследований в этой области является ключом к разработке более индивидуализированного подхода к лечению пациентов и улучшению их качества жизни.

Список литературы / References

1. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A., et al. Inherited epidermolysis bullosa: update recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (06): 1103–1126. <https://doi/10.1016/j.jaad.2014.01.903>
2. Mariath L.M., Santin J.T., Schuler-Faccini L., et al. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020 Sep-Oct; 95 (5): 551–569. <https://doi/10.1016/j.abd.2020.05.001>
3. Has C., Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2019 Oct; 28 (10): 1146–1152. <https://doi/10.1111/exd.13668>
4. Uitto J., Pulkkinen L. Molecular genetics of heritable blistering disorders. *Arch Dermatol*. 2001; 137 (11): 1458–1461. <https://doi/10.1001/archderm.137.11.1458>
5. Uitto J., Eady R., Fine J.D., et al. The DERBA International Visioning / Consensus Meeting on Epidermolysis Bullosa: summary and recommendations. *J Invest Dermatol*. 2000; 114 (4): 734–737. <https://doi/10.1046/j.1523-1747.2000.00930.x>
6. Vahidnezhad H., Youssefian L., Saeidian A.H., et al. Phenotypic Spectrum of Epidermolysis Bullosa: The Paradigm of Syndromic versus Non-Syndromic Skin Fragility Disorders. *J Invest Dermatol*. 2019 Mar; 139 (3): 522–527. <https://doi/10.1016/j.jid.2018.10.017>
7. Fine J.D. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*. 2016 Nov 1; 152 (11): 1231–1238. <https://doi/10.1001/jamadermatol.2016.2473>
8. Has C., Bauer J.W., Bodemer C., et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020 Oct; 183 (4): 614–627. <https://doi/10.1111/bjd.18921>
9. Bardhan A., Bruckner-Tuderman L., Chapple I.L.C., et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Sep 24; 6 (1): 78. <https://doi/10.1038/s41572-020-0210-0>
10. Mellerio J.E., Uitto J. Meeting Report: The First Global Congress on Epidermolysis Bullosa, EB2020 London: Toward Treatment and Cure. *J Invest Dermatol*. 2020 Sep; 140 (9): 1681–1687. <https://doi/10.1016/j.jid.2020.05.078>
11. Н. Мурашкин. Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, КМКВ, вып. 1, с. 61–65, апр. 2018. N. Murashkin. Assessment of nutritional imbalance in children with congenital epidermolysis bullosa, КМКВ, vol. 1, p. 61–65, Apr. 2018.
12. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 577–586. <https://doi/10.15690/pf.v13i6.1672>
13. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Целесообразность исследования состава тела с целью оценки и мониторинга нутритивного статуса у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 179–183. <https://doi/10.15690/pf.v15i2.1875>
14. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Целесообразность исследования состава тела с целью оценки и мониторинга нутритивного статуса у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 179–183. <https://doi/10.15690/pf.v15i2.1875>
15. Fine J.D., Mellerio J.E. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep; 61 (3): 367–384; quiz 385–6. <https://doi/10.1016/j.jaad.2009.03.052>
16. Freeman E.B., Köglmeier J., Martinez A.E., et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*. 2008 Jun; 158 (6): 1308–14. <https://doi/10.1016/j.jaad.2009.03.053>
17. Laimer M. Growth profile and anaemia in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2020 Jun; 182 (6): 1327–1328. <https://doi/10.1111/bjd.18624>
18. Reimer A., Hess M., Schwieger-Briel A., et al. Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2020 Jun; 182 (6): 1437–1448. <https://doi/10.1111/bjd.18475>
19. van der Kooi-Pol M.M., Sadaghian Sadabad M., Duipmans J.C., et al. Topography of distinct *Staphylococcus aureus* types in chronic wounds of patients with epidermolysis bullosa. *PLOS ONE*. 2013; 8: e67272. <https://doi/10.1371/journal.pone.0067272>
20. van der Kooi-Pol M.M., Duipmans J.C., Jonkman M.F., et al. Host-pathogen interactions in epidermolysis bullosa patients colonized with *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol*. 2014; 304: 195–203. <https://doi/10.1016/j.ijmm.2013.11.012>
21. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ. 2019. 444 с. Epidermolysis bullosa: a guide for physicians. Ed. N.N. Murashkina, L.S. Namazova-Baranova. M.: Pediatr. 2019. 444 p.
22. Пронина И.Ю., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., и др. Фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм костной ткани у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21 (1): 36–41. <https://doi/10.15690/vsp.v21i1/2385>
23. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res*. 2002; 57 Suppl 2: 53–6. <https://doi/10.1159/000058102>
24. Martinez A.E., Allgrove J., Brain C. Growth and pubertal delay in patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr; 28 (2): 357–9, xii. <https://doi/10.1016/j.det.2010.01.007>

Статья поступила / Received 03.04.22

Получена после рецензирования / Revised 11.04.22

Принята в печать / Accepted 14.04.22

Сведения об авторе

Леонова Мария Алексеевна^{1,2}, м.н.с. лаборатории патологии кожи у детей НИИ детской дерматологии¹. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5739-0941

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для переписки: Леонова Мария Алексеевна. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

Для цитирования: Леонова М.А. Современные представления об этиологических факторах развития задержки полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. *Медицинский алфавит*. 2022; (8): 89–91. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-89-91>.

About author

Leonova Maria A.^{1,2}, junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children Research Institute of Pediatric Dermatology¹. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5739-0941

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

For correspondence: Leonova Maria A. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

For citation: Leonova M.A. Current representations about etiological factors in development of delayed puberty in children with inherited epidermolysis bullosa. *Medical alphabet*. 2022; (8): 89–91. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-89-91>.

Роль цитологического метода в современной диагностике базальноклеточного рака кожи

К. С. Титов^{1,2}, О. Ю. Михеева³, М. В. Путова³, А. В. Миченко⁴, Д. Н. Греков¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Базальноклеточный рак кожи наиболее часто требует проведения дифференциальной диагностики при обнаружении новообразований кожи – как пигментных, так и беспигментных. Цитологический метод исследования отличается простотой исполнения и широко применяется для первичного обследования пациентов с новообразованиями кожи – как беспигментными, так и пигментированными. В настоящей статье детально обсуждаются история применения цитологического исследования, техника проведения, диагностические критерии базальноклеточного рака кожи. Особое внимание уделено объективным сложностям в применении метода, проиллюстрирована специфичность цитологического исследования в диагностике базальноклеточного рака кожи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: базальноклеточный рак, диагностика, цитологическое исследование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of cytological method in modern diagnosis of basal cell skin cancer

K. S. Titov^{1,2}, O. Yu. Mikheeva³, M. V. Putova³, A. V. Michenko⁴, D. N. Grekov¹

¹City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Basal cell skin cancer most often requires differential diagnosis in patients with neoplastic skin lesions, both pigmented and non-pigmented. The cytological examination is simple to perform and is widely used for the initial examination of patients with skin tumors, both non-pigmented and pigmented. This article discusses in detail the history of the use of cytological examination, technique, diagnostic criteria for basal cell skin cancer. Particular attention is paid to the objective difficulties in the application of the method, the rather high specificity of cytological examination in the diagnosis of basal cell skin cancer is illustrated.

KEY WORDS: basal cell carcinoma, diagnostics, cytological examination.

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

Введение

Базальноклеточный рак (БКРК) является самой распространенной злокачественной опухолью кожи у человека [1]. Ежегодно в мире диагностируется не менее 3,5 миллиона новых немеланоцитарных злокачественных новообразований кожи. Из них 75%, что составляет не менее 2 миллионов новых случаев в год, приходится на долю базальноклеточной карциномы. Чаще всего болезнь встречается среди представителей европеоидной расы, среди которой риск развития БКРК в течение жизни составляет 30%. Эпидемиологические данные указывают на рост заболеваемости, особенно среди молодого населения [2].

Проблема совершенствования методов диагностики и выбора оптимальных способов лечения БКРК является актуальной в современной дерматологии и онкологии.

Особое внимание хотелось бы обратить на методы ранней малоинвазивной диагностики, которые могут использоваться врачами различных специальностей в качестве скрининговых исследований. Существует три уровня диагностики БКРК: ранняя, своевременная и поздняя. О ранней диагностике говорят в тех случаях, когда диагноз установлен на стадии рак *in situ* или на I стадии заболевания. Своевременным является диагноз, поставленный на II и в некоторых случаях на III

стадии процесса. В этом случае лечение позволяет достичь хорошего терапевтического эффекта, но часто наблюдаются рецидивы [3].

Поэтому своевременная диагностика онкологических заболеваний по-прежнему остается одним из приоритетных направлений стратегии развития здравоохранения.

Основы диагностики базальноклеточного рака

Диагностика базальноклеточного рака базируется на четких морфологических признаках, способных верифицировать предопухолевые и опухолевые процессы с высокой информативностью и точностью. Основными морфологическими методами исследования являются цитологический и гистологический, прошедшие некоторые этапы эволюции и зарекомендовавшие себя как наиболее обоснованные тесты [9].

Цитология активно стала развиваться с середины XX века. За этот небольшой период дисциплина перешла в самостоятельный раздел медицины, имеет в своем арсенале современные методики, позволяющие постоянно модернизировать критерии оценки патологических процессов. Такие преимущества, как доступность, техническая простота, малая инвазивность, отсутствие применения местной анестезии, быстрота, низкая стоимость, возможность большого охвата населения, определили ведущее место цитологии в диагностике онкологических заболеваний [1]. Взятие мазка на цитологию очень хорошо переносится и не причиняет пациенту дискомфорт. Следовательно, его можно выполнять, а при необходимости и повторять, даже у тревожных пациентов. А также его легче применять и в тех местах, где биопсию трудно получить, или где могут возникнуть эстетические проблемы, например лицо [2].

Однако трудность получения адекватного материала, недостаточность критериев оценки, неправильный выбор метода окраски усложняют тактику дифференциальной диагностики онкологических заболеваний. Доля неудовлетворительного материала достигает 15,4% [9].

Эксфолиативная цитология – это неинвазивный тест, который использует метод мазка Тцанка для выявления заболевания путем изучения структуры клеток [4]. Он также известен как «цитология соскоба кожи», что, возможно, является лучшим описанием метода, чем эксфолиатив, который традиционно относится к удалению поверхностных мертвых клеток с поверхности кожи. Клиницисты удаляют поверхностную корку, а затем соскабливают подозрительный участок кожи скальпелем или кюреткой, чтобы собрать клеточный материал и затем распределить его по одному или нескольким предметным стеклам. Затем они могут зафиксировать материал с помощью спирта или сушки на воздухе, окрашивают его с помощью одного из нескольких методов (Папаниколау [Pap] и Май-Грюнвальда Гимса [по Романовскому]) [5]. И можно немедленно исследовать предметные стекла под микроскопом, чтобы определить наличие злокачественных клеток [10].

Уверенное цитологическое заключение о наличии злокачественного новообразования, совпадающее с кли-

ническими симптомами и данными других диагностических исследований, расценивается как морфологическое подтверждение диагноза злокачественной опухоли. Это предъявляет к цитологическому методу высокие требования и заставляет искать пути предупреждения возможных ошибок.

По характеру ошибки цитологов можно разделить на две большие группы – ложноотрицательные и ложноположительные.

Ложноотрицательные заключения преобладают и приводят к гиподиагностике опухолевого процесса, чаще всего из-за небольшого количества информативного материала.

Особенности цитологического метода диагностики базальноклеточного рака

Вместе с истинной цитологической гиподиагностикой существует ложная гипердиагностика, когда цитолог дает уверенное заключение о злокачественном процессе, а при гистологическом исследовании опухоли не обнаруживается, то есть фактически имеет место гистологическая гиподиагностика. Пересмотр цитологических препаратов несколькими высококвалифицированными специалистами, повторное взятие биопсии, клиническое течение заболевания в дальнейшем подтверждают результаты цитологического исследования. При приготовлении гистологических препаратов единичные комплексы анаплазированных клеток, несомненно принадлежащих раку, теряются в готовых гистологических препаратах. Реальная потеря немногочисленных опухолевых клеток при приготовлении гистологических препаратов не допускает игнорирования клиницистом данных цитологического исследования и приводит к «золотому стандарту» – совместному цитологическому и гистологическому исследованию материала [1].

Цитологическая диагностика основана на следующих принципах:

- разница клеточного состава в норме и патологии;
- оценка не одной отдельно взятой клетки, а совокупности клеток, большое значение придается фону препарата;
- цитолог должен иметь патологоанатомический базис;
- каждое исследование завершается формулировкой заключения.

Критерии цитологической диагностики злокачественных новообразований составляются из оценки клеточных (контуров клетки и ядра, наличия и визуализации ядрышков, структуры хроматина) и структурных (расположения клеток относительно друг друга) изменений.

Клетка: увеличена в размере, иногда гигантская, редко размер близок к норме, что затрудняет цитологическую диагностику; изменение формы и полиморфизм клеточных элементов; нарушение соотношения ядра и цитоплазмы в сторону увеличения доли ядра; диссоциация степени зрелости ядра и цитоплазмы, например молодое ядро в ороговевшей цитоплазме при высокодифференцированном плоскоклеточном раке.

Ядро: увеличение размера; полиморфизм; бугристость; неравномерный рисунок хроматина; наиболее постоянный признак – неровность контуров, гиперхромия; фигуры клеточного деления в цитологических препаратах сравнительно редки.

Ядрышко: число ядрышек больше, чем в нормальной клетке; ядрышки увеличены в размере, неправильной формы.

Несмотря на присутствие критериев злокачественности у подавляющего большинства клеток, в некоторых клетках рака эти критерии могут отсутствовать или быть выражены в неполном объеме. Необходимо обращать внимание на особенности взаимного расположения клеток, характер межклеточных связей. Особенно важным критерием это является при БКРК, так как данное новообразование не имеет выраженных клеточных признаков злокачественности, что делает определяющим структурные признаки. Попытка оценить мазок по неадекватно взятому материалу – наиболее частая причина цитологических диагностических ошибок.

Основные задачи цитологической диагностики состоят в следующем:

- 1) формулировка заключения до лечения;
- 2) интраоперационная срочная диагностика;
- 3) контроль эффективности лечения;
- 4) оценка важнейших факторов прогноза течения заболевания.

Цитологическое заключение до лечения включает:

- 1) определение гистогенеза новообразований;
- 2) установление степени дифференцировки опухолевого процесса;
- 3) уточнение степени распространенности опухоли;
- 4) изучение фоновых изменений;
- 5) определение некоторых факторов прогноза;
- 6) возможность исследования бактериальной флоры [1].

Проблема минимизации цито-гистологических расхождений остается главной задачей морфологов и является основным методом внутрилабораторного контроля качества. Уверенное цитологическое заключение о наличии злокачественного новообразования, совпадающее с клиническими симптомами и данными других диагностических исследований, расценивается как морфологическое подтверждение диагноза злокачественной опухоли. Это предъявляет цитологам высокие профессиональные требования и заставляет искать пути предупреждения возможных ошибок. Работа клинициста и морфолога должна проходить совместно, и морфолог должен входить в состав мультидисциплинарных консилиумов [11].

По данным некоторых авторов, сопоставимость цитологических и гистологических заключений при исследовании кожи составила 90–98 % [9], в то время как кожа является наиболее доступным объектом для цитологического исследования. Материал получают с помощью соскоба поверхности патологических образований или аспирационной пункции [11].

За рубежом в клинической практике для диагностики базальноклеточной карциномы эксфолиативная цитология используется редко. В 2004 году было произведено крупное исследование, которое основывалось на компьютеризированном поиске в базе данных MEDLINE (1966–2000) и EMBASE (1950–2000). Метаанализ показал, что совокупная чувствительность составляет 97 % [95 % доверительный интервал (ДИ): 94–99]. Следовательно, только 3 % включенных случаев БКРК были ошибочно диагностированы как не БКРК. Соответствующая объединенная специфичность составила 86 % (95 % ДИ: 80–91) [6].

Заключение

Таким образом, основываясь на данных литературных источников, цитологическое исследование может эффективно применяться для диагностики БКРК [7]. Однако цитологический соскоб не может являться альтернативой

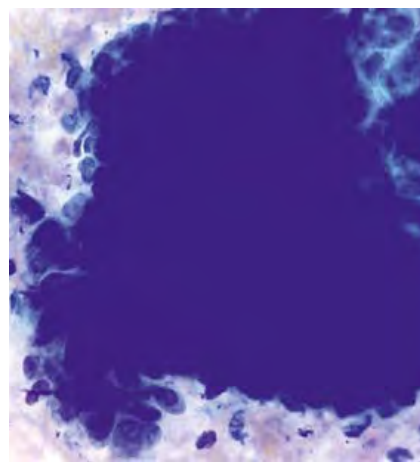


Рисунок 1. Шарообразная структура из клеток базального типа в препарате, полученном из очага кератоза в фазе активного роста. Окраска по Романовскому, ув. 1000х.

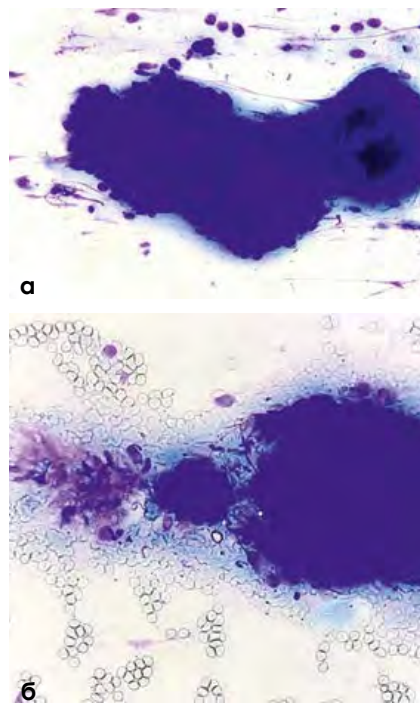


Рисунок 2. Ветвистая структура (а), плотная структура и межклеточное вещество (б) из клеток базального слоя (базальноклеточный рак кожи). Окраска по Романовскому, ув. 1000х.

биопсии кожи, так как не позволяет оценить ряд важных параметров (степень инвазии, в редких случаях гистотип опухоли).

Обращает на себя внимание и то, что чаще цитологическое исследование проводилось пациентам при явной клинической картине БКРК и что могло служить причиной высокой чувствительности и специфичности. Ни в одном исследовании не оценивалось использование эксфолиативной цитологии в качестве

основного диагностического теста дифференциальной диагностики заболеваний кожи, что фактически делало тест вспомогательным [8].

В цитологической диагностике БКРК, несмотря на высокую общую точность метода, могут встречаться случаи гипо- и гипердиагностики. Как уже отмечалось, основное количество диагностических сложностей возникает на фоне недостаточного количества информативного материала. Необходимо понимать, что заключение о неинформативном препарате более предпочтительно, чем попытка сформировать заключение, основываясь на скудном клеточном материале. В такой ситуации возможны как случаи гиподиагностики, так и гипердиагностики на основании единичных групп базального эпителия, иногда формирующего структуры и имеющего признаки пролиферативной активности. Данные признаки могут отмечаться не только в случае БКРК, но и при других поражениях, связанных с пролиферативной активностью базального эпителия (кератозы и кератиты, образования из придатков кожи). В этих случаях клетки базальных и парабазальных слоев могут лежать в плотных шарообразных (рис. 1) и ветвистых (рис. 2) структурах, имитируя базалиому.

В цитологических препаратах должны присутствовать межклеточное вещество, достаточное количество плотных шарообразных, ветвистых структур из клеток базального эпителия, часто с укрупненными ядрами, с нежно-петлистым рисунком хроматина, четкими ядрышками, иногда лимфоидная инфильтрация и элементы воспаления. Только при наличии адекватного количества диагностического материала и всех структурных и клеточных признаков можно выносить заключение о наличии БКРК.

Таким образом, цитологическое исследование может служить хорошим уточняющим тестом в диагностике базалиом. В сложных случаях дифференциальной диагностики новообразований кожи предпочтительней пользоваться биопсией с последующим гистологическим исследованием для избегания ошибочных заключений и выбора верной тактики лечения.

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology. 2019. 250 p.
2. Paola Pasquali, Gonzalo Segurado-Miravalles, Mar Castillo, Ángeles Fortuño, Susana Puig and Salvador González Use of Cytology in the Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtypes Journal of Clinical Medicine Published: 25 February 2020.
3. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С., Соколовская А.А. Базальноклеточный рак кожи: диагностика, лечение (часть 2) Вестник дерматологии и венерологии 2013; (2): 16–23.
Volgin V.N., Sokolova T.V., Kolbina M.S., Sokolovskaya A.A. Basal cell skin cancer: diagnosis, treatment (part 2) Bulletin of dermatology and venereology 2013; (2): 16–23.
4. Tzanck A. Immediate cytodiagnosics in dermatology [Le cytodiagnostic immediate en dermatologie]. Bulletin De La Societe Francaise De Dermatologie Et De Syphiligraphie. 1949; 7: 68–76.
5. Chandra A., Cross P., Denton K., Giles T., Hemming D., Payne C., et al. The BSCC Code of Practice – exfoliative cytopathology (excluding gynaecological cytopathology). Cytopathology 2009; 20 (4): 211–23.
6. Bakis S., Irwig L., Wood G., Wong D. Exfoliative cytology as a diagnostic test for basal cell carcinoma: a meta-analysis. British Journal of Dermatology 2004; 150 (5): 829–36.
7. von Gyzicki-Nienhaus B., Kaudewitz P. Hautarzt. Cytologic aspects of the differential diagnosis of basaloma. 1992 Oct; 43 (10):629–33.
8. Ferrante di Ruffano L., Dinnes J., Chuchun N., Bayliss S.E., Takwaing Y., Davenport C., Matin R.N., O'Sullivan C., Roskell D., Deeks J.J., Williams H.C.; Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 4; 12 (12).
9. Волченко Н.Н., Полонская Н.Ю. Цитологический метод в диагностике опухолей и опухолеподобных процессов. Новости клинической цитологии России 2018; 22 (1–2): 23–29.
Volchenko N.N., Polonskaya N. Yu. Cytological method in the diagnosis of tumors and tumor-like processes. News of Clinical Cytology of Russia 2018; 22 (1–2): 23–29.
10. Зарецкая Н.М., Петухова Е.В., Тимофеев Б.Я., Брицкая Л.Н., Шмакова И.В., Долгополова И.Е. Цитологическое исследование кожи. В книге: Теоретические и прикладные аспекты современной науки. Серия: естественно-техническая. Тамбов, 2015. С. 8–47.
Zaretskaya N.M., Petukhova E.V., Timofeev B. Ya., Britskaya L.N., Shmakova I.V., Dolgoplova I.E. Cytological examination of the skin. In the book: Theoretical and applied aspects of modern science. Series: natural-technical. Tambov, 2015, pp. 8–47.
11. Roewert-Huber J., Lange-Asschenfeldt B., Stockfleth E., Kerl H. Epidemiology and etiology of basal cell carcinoma. Br. J. Dermatol. 2007. V. 157, No. 2. P. 47–51.

Статья поступила / Received 01.04.22

Получена после рецензирования / Revised 08.04.22

Принята в печать / Accepted 12.04.22

Сведения об авторах

Титов Константин Сергеевич, д.м.н., в.н.с. по онкологии¹, проф. кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института².
E-mail: ks-titov@mail.ru

Михеева Ольга Юрьевна, к.м.н., врач-онколог онкохирургического отделения опухолей кожи и мягких тканей³. E-mail: jcmrf@mail.ru

Путова Мария Вадимовна, врач-цитолог клинико-диагностической лаборатории³

Миченко Анна Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии⁴. E-mail: amichenko@mail.ru

Греков Дмитрий Николаевич, к.м.н., зам. гл. врача по онкологии¹.
E-mail: grekov.doc@list.ru

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Титов Константин Сергеевич. E-mail: ks-titov@mail.ru

Для цитирования: Титов К.С., Михеева О.Ю., Путова М.В., Миченко А.В., Греков Д.Н. Роль цитологического метода в современной диагностике базальноклеточного рака кожи. Медицинский алфавит. 2022; (8): 92–95. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-92-95>.

About authors

Titov Konstantin S., DM Sci (habil.), leading researcher on oncology¹, professor at Dept of Oncology and Radiology of the Medical Institute². E-mail: ks-titov@mail.ru

Mikheeva Olga Yu., PhD Med, oncologist of Oncosurgical Dept of Skin and Soft Tissue Tumors³. E-mail: jcmrf@mail.ru

Putova Maria V., cytologist of Clinical Diagnostic Laboratory³

Michenko Anna V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology⁴. E-mail: amichenko@mail.ru

Grekov Dmitry N., PhD Med, deputy chief physician on oncology. E-mail: grekov.doc@list.ru

¹City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Titov Konstantin S. E-mail: ks-titov@mail.ru

For citation: Titov K.S., Mikheeva O. Yu., Putova M.V., Michenko A.V., Grekov D.N. Role of cytological method in modern diagnosis of basal cell skin cancer. Medical alphabet. 2022; (8): 92–95. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-92-95>.

Кандидоз крупных складок и вторичная пиодермия: клинический случай

А. Б. Яковлев

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

РЕЗЮМЕ

Кандидоз – микоз кожи и слизистых оболочек, вызываемый группой условно-патогенных дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Поражение кожных складок – одна из наиболее распространенных форм этого микоза. Особенностью течения кожного процесса при этой форме, при отсутствии адекватной терапии и наличии экзогенных или эндогенных предрасполагающих факторов, является неизбежное присоединение вторичной бактериальной инфекции и развитие пиодермии. В статье представлен клинический случай кандидоза крупных складок, осложненного вторичной пиодермией, обсуждаются принципы наружной и системной терапии двух связанных друг с другом заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кандидоз крупных складок, вторичная пиодермия, эритематозная опрелость, клиническое наблюдение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Candidiasis of large folds and secondary pyoderma: Clinical case report

A. B. Yakovlev

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

SUMMARY

Candidiasis is a mycosis of the skin and mucous membranes caused by a conditionally pathogenic fungus, and the lesion of skin folds is one of the most widespread forms of this mycosis. A feature of the course of the skin process in this form, in the absence of adequate therapy and the presence of exogenous or endogenous predisposing factors, is the inevitable addition of secondary bacterial infection and the development of pyoderma. The article presents a clinical case of candidiasis of large folds complicated by secondary pyoderma, discusses the principles of external and systemic therapy of two related diseases.

KEY WORDS: candidiasis of large folds, secondary pyoderma, erythematous diaper rash, case report.

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

Кандидоз (код по МКБ-10: В 37.) – антропонозный микоз с контактным механизмом передачи условно патогенного возбудителя; характеризуется поражением кожи, слизистых, внутренних органов и вызывается дрожжеподобными диморфными грибами рода *Candida* [1, 2].

Всего к роду *Candida* относится 150 видов дрожжеподобных грибов. Преобладающее значение в патологии человека имеют следующие виды *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondi*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и др., около 20 видов [3]. Среди представителей рода *Candida* наиболее распространенным остается *C. albicans*, который вызывает около 90 % случаев поверхностного и 50–70 % – инвазивного кандидоза [4].

В соответствии с принятой в дерматологии рабочей клинической классификацией кандидозных поражений, форма «Кандидоз кожи крупных складок» относится к локализованным формам поверхностного кандидоза кожи и ее придатков наряду с формой кандидоза вне складок, онихией и паронихией (В 37.2), кандидозным фолликулитом [1, 5].

Естественная восприимчивость людей к кандидозу высокая, но клинически выраженное заболевание развивается только у лиц с различными формами нарушения

иммунологической или неиммунологической резистентности [2]. Классическим примером нарушения иммунной резистентности является наличие у пациента ВИЧ-инфекции, даже на самых ранних стадиях [6]. Наиболее частым примером нарушения неиммунной резистентности является наличие у пациента сахарного диабета, тоже различной степени выраженности, от снижения толерантности к глюкозе до декомпенсированных состояний. Теоретически кандидозом складок могут осложниться любые другие дерматозы – атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит, акродерматит и проч. [7].

Candida являются компонентами нормальной микобиоты слизистых оболочек человека, резидентными комменсалами этого биотопа [4, 8]. На коже грибы этого рода в норме входят в состав транзитной микобиоты. И хотя физиологические характеристики (растут при pH 3,5–9,0, температуре 5–30–40 °C, неприхотливы к питательному субстрату, устойчивы к высушиванию) позволяют грибам этого рода в целом беспрепятственно колонизировать и кожу, все же они предпочитают существовать в более влажной среде, какой являются слизистые оболочки [9].

Чаще поражаются складки под молочными железами у женщин (78,3 %), паховые (53,5 %), межъягодичная

складка (22,8 %) и пахово-мошоночные области у мужчин (34,3 %). Нередко одновременно в процесс вовлекаются другие участки кожного покрова; с частотой до 68 % у пациентов с поражением крупных складок регистрируется кандидоз слизистых оболочек [10].

Основной формой существования грибов *Candida* является дрожжевая, как в виде свободно лежащих клеток, так и в виде цепочек этих клеток (псевдомицелий). Дрожжевая форма существования ассоциируется у грибов *Candida* с аэробным путем энергообеспечения [8]. Следует, однако, особо указать, что *Candida* обладают необыкновенной шириной приспособительных возможностей, их ферментные системы позволяют им приспосабливаться к условиям микроаэрации, когда *Candida* начинают проявлять свойства факультативного анаэроба или, правильнее сказать, микроаэрофила. Эти грибы в таких условиях проявляют свой диморфизм и продуцируют истинный мицелий.

Диморфизм – способность существовать в обеих формах: колонии *C. albicans* имеют как почкующиеся клетки, так и настоящие гифы. Мицелиальная форма растет при 37 °C, pH 6,5, пониженном содержании кислорода (микроаэрация) и источников углерода в среде; дрожжевая форма и псевдомицелий растут при 35 °C и ниже, pH 6,5, при достаточном количестве кислорода и источников углерода в среде [8].

Истинный мицелий грибов *Candida* является не только микроаэрофилом. Он обладает повышенной устойчивостью и к системным концентрациям азолов – к флуконазолу [11].

Условия микроаэрации, близкие к анаэробным, могут создаваться на слизистых оболочках во время применения различных маслянистых субстанций (например, бура в глицерине), а на коже – при применении длительно несменяемых окклюзионных повязок, при длительном пребывании пациента без движения (в особенности на клеенке) и, конечно, в крупных складках [8, 9].

Другим немаловажным свойством грибов рода *Candida* являются



Рисунок 1. Дерматит контактный на месте прилегания к клеенке у пациентки 63 лет: первичный элемент – эритема. Собственное наблюдение.



Рисунок 2. Эритематозная опрелость паховой области и вульвы у пациентки 76 лет: клиническая картина «черного псевдоакантоза». Собственное наблюдение.

их «дружественные взаимоотношения» с присутствующей на коже бактериальной микробиотой [8]. Известно, что в крупных складках, в особенности у пациентов с лишним весом и метаболическим синдромом, часто возникает эритематозная опрелость [12]. Это состояние в конечном итоге заканчивается мацерацией эпидермиса и заселением эрозированных поверхностей бактериальной, преимущественно патогенной, микробиотой, в первую очередь *S. aureus* и анаэробами. Так, пеленочный дерматит в 48 % случаев представляет собой кандидоз крупных складок в «чистом виде», еще в 33 % случаев *Candida* в очагах поражения обнаруживаются в сочетании со *S. aureus* и различными анаэробами, и, наконец, еще в 19 % случаев пеленочный дерматит осложняется «чистой» бактериальной анаэробной инфекцией [5].

Итак, можно сказать, что *Candida* как бы поддерживают вокруг себя определенное бактериальное окружение и этим они сильно отличаются от других диморфных грибов – *Malassezia*: последние «не терпят» вблизи своей колонии никакой бактериальной микробиоты.

Как правило, кандидозное поражение крупных складок проходит несколько стадий [4, 8]:

- 1) эритематозная – эта стадия почти совпадает с понятием «эритематозной опрелости», когда мацерация эпидермиса практически отсутствует (рис. 1);
- 2) стадия начальной мацерации, когда в глубине кожной складки появляется белесоватая полоска мацерированного рогового слоя, поверхностная трещина и эрозия в глубине с полициклическими краями, резко ограниченная от окружающей кожи, окаймленная белым ободком отслаивающегося эпидермиса, с влажной блестящей синюшно-красной поверхностью, а бахромка слущенного эпидермиса отражает склонность эрозии к периферическому росту;
- 3) стадия роста очага по периферии, формирование четких границ и глянцево-«лакированной» поверхности: на этой стадии иногда присоединяются выраженная инфильтрация и пигментация очагов, и их поверхность начинает напоминать черный акантоз, тогда это состояние называют «черный псевдоакантоз» (рис. 2);
- 4) появление вокруг основного очага дочерних «отсевов» в виде поверхностных пузырьков и пустул, которые претерпевают ту же эволюцию, что и основной очаг: эти отсева в большинстве случаев представляют собой кандидозные фолликулиты;
- 5) формирование язвенных поражений на поверхности кандидозного очага вследствие продолжающегося процесса мацерации и присоединения вторичной пиодермии (рис. 3).

Вторичные пиодермические очаги, как правило, представляют собой проявления, клинически сходные с вульгарным импетиго, только с еще более агрессивным течением, почти без формирования сухих корок.



Рисунок 3. Элементы язвенной пиодермии в пределах очагов кандидоза у пациентки Б. Собственное наблюдение.



Рисунок 4. Язвенные очаги локализуются преимущественно на коже грудной железы, в то время как на коже туловища определяется только «глянцевая» поверхность. Та же пациентка.

Приводим наше *клиническое наблюдение*

Пациентка Б., 62 лет, находилась в неврологическом стационаре с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу». В течение как минимум 10–12 дней пациентка была существенно ограничена в движениях вследствие левостороннего гемипареза. Кроме того, у пациентки имеется выраженный метаболический синдром, ожирение III степени.

Диагноз сахарного диабета пациентки выставлен не был. Из других сопутствующих заболеваний следует отметить недостаточность лимфатических сосудов и вен нижних конечностей.

Локальный статус. Кожный процесс распространенный, симметричный, островоспалительный, локализуется в складках под грудными железами (рис. 3, 4) и паховой области. Процесс представлен резко выраженной эритемой, трещинами эпидермиса в глубине складок. По краю очагов отслеживается бордюр из пузырьков и корочек.

На поверхности эритематозных инфильтрированных очагов имеются множественные поверхностные язвочки овальной или округлой формы размером 1,0–1,5 см, покрытые значительным количеством серозно-гнойного отделяемого желтоватого цвета (рис. 3, 4).

Результаты обследования пациентки. Общеклинический анализ крови: эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/л$; Нв – 118 г/л; лейкоциты – $11 \times 10^9/л$; нейтрофилы палочкоядерные – 2 %, нейтрофилы сегментоядерные – 78 %, базофилы – 1 %, эозинофилы – 2 %, лимфоциты – 11 %, моноциты – 6 %. СОЭ – 22 мм/ч.

Общий клинический анализ мочи: плотность – 10–18, кислая, лейкоциты – 3–5 в поле зрения, бактериурия; глюкоза, белок, кетоновые тела – не обнаружены.

Биохимия крови: АлТ – 36 U/l, АсТ – 42 U/l, С-реактивный белок – 110 мг/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, холестерин – 6,0, креатинин – 76,9 мкмоль/л, билирубин – 16 мкмоль/л.

На основании данных клинической картины и результатов обследований пациентки был выставлен дерматологический диагноз: эритематозная опрелость – кандидоз крупных кожных складок, вторичная язвенная пиодермия.

Назначена системная терапия: цефтриаксон для инъекций 1,0 внутримышечно, ежедневно курсом 10 дней; капсулы итраконазола по две капсулы 7 дней.

Наружное лечение: туалет язвочек 3 %-ным раствором перекиси водорода однократно с последующим тушированием очагов 1 %-ным водным раствором метиленового синего два раза в день курсом 10 дней; через 15 минут после каждой процедуры с метиленовым синим поверхность очагов смазывать

кремом вида «мометазон – гентамицин – эконазол – декспантенол» два раза в день курсом 10 дней.

Обсуждение наблюдения

Главным патогенетическим звеном, приведшим в конечном итоге к развитию столь обширного поражения, явились длительная обездвиженность пациентки и отсутствие должного ухода. Достаточным профилактическим мероприятием у частично обездвиженных пациентов без сахарного диабета является применение часто сменяемых хлопчатобумажных прокладок в кожных складках. Использование памперсов не гарантирует профилактики кандидоза, а зачастую наоборот приводит к возникновению опрелости, в особенности у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением [13].

Дифференциальный диагноз кандидоза крупных складок обычно проводят с паховой эпидермофитией (имеется периферический валик, нет мокнутия, разрешение в центральной части), эритразмой (нет ни пустул, ни эрозий, ни пузырьков), себорейной экземой (нет четкой мацерированной границы очагов, «отсево»), псориазом (имеется инфильтрация бляшек, отсутствует мацерация, другая локализация). Особой формой кандидоза кожи вблизи крупных складок является эритема Бека – она встречается обычно у грудных детей и для старческого возраста нехарактерна [2, 9]. Однако перечисленные нозологии подходят преимущественно для эритематозной стадии, на более поздних экссудативных стадиях дифференциальный диагноз следует проводить с семейной доброкачественной пузырчаткой Гужеро – Хейли – Хейли, язвенными пиодермиями, некротизирующими формами опоясывающего герпеса при унилатеральных поражениях [5]. В нашем случае клиническая картина не оставляла сомнений в диагнозе. В соскобе из глубины кожной складки обнаружены почкующиеся клетки гриба в большом количестве – лабораторный признак прогрессирующего течения кандидоза [3].

Системная терапия при кандидозно-пиодермических осложнениях, как правило, состоит из антибиотика

(желательно, не пенициллинового или тетрациклинового ряда), лучше 16-членного макролида и азолового препарата. В 2015–2020 годах и по настоящее время регистрируется увеличение частоты случаев резистентности *C. albicans* к флуконазолу, и мы все чаще заменяем его на итраконазол, который назначаем по 200 мг в сутки 7-дневным курсом [1, 8].

Основной проблемой любого системного препарата является невозможность достижения фунгицидных концентраций при его системном применении. Существует мнение, что ни один современный антимикотик не создает при системном применении фунгицидных концентраций, декларируемых при исследованиях *in vitro* и при наружном применении [5]. В настоящее время разработаны препараты флуконазола для наружного применения – крем (поступил на фармацевтический рынок) и биоадгезивные пленки, последние позволяют увеличить глубину проникновения в эпидермис противогрибкового вещества [11].

Наружное лечение при кандидозе крупных складок, осложненном пиодермией, следует начинать с туалета пораженных поверхностей, удаления, по возможности, гнойного налета. Основу дальнейшей наружной терапии будет составлять сочетание комбинированного крема вида «средней силы кортикостероид – сильный антибиотик – сильный антимикотик» с одним из анилиновых красителей [14, 15], предпочтительно с 1%-ным водным раствором метиленового синего; по-прежнему эффективны нистатиновая мазь, азолы (предпочтительнее сертаконазол как дополнительно обладающий выраженной антибактериальной активностью) и циклопироксаламин [5, 16].

Припудривание очагов различными присыпками допустимо лишь на стадии эритемы (см. выше); если процесс в своем развитии находится уже на стадии «глянцевой поверхности», применять присыпки не следует, так как порошок начинает образовывать более крупные комочки, которые в дальнейшем дополнительно травмируют воспаленную кожу.

Таким образом, и системная, и наружная терапия кандидозных поражений кожи крупных складок должна быть комбинированной, направленной на эрадикацию не только самих грибов *Candida*, но и их бактериального окружения – *Staphylococcus aureus* и анаэробов.

Список литературы / References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.

2. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. Под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 736 с.
3. Европейские рекомендации по лечению дерматологических заболеваний. Ed. A. D. Katsambas, T. M. Lotti; Transl. from English. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 736 с.
4. Теребилкина А. Г., Юлдашева Д. Х. Кандидоз кожных покровов. Успехи медицинской микологии. 2019. Т. 20. С. 307–316.
5. Теребилкина А. Г., Юлдашева Д. Х. Кандидоз кожных покровов. Успехи медицинской микологии. 2019. Т. 20. С. 307–316.
6. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. акад. Ю. К. Скрипкина, проф. Ю. С. Бутова, проф. О. Л. Иванова. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. 1024 с.
7. Titou H., Ebongo C., Hjiira N. Dermatologic manifestations among human immunodeficiency virus patients in Morocco and association with immune status. *International Journal of Dermatology*. 2018. Vol. 57. No 2. P. 156–161. DOI: 10.1111/ijd.13864.
8. Tucker A. T., Emerson A. N., Wyatt J. P., Brodell R. T. Case report: Diaper dermatitis presenting as pustules. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2014. Vol. 13. No. 9. P. 1153–1154.
9. Сепреев А. Ю., Сепреев Ю. В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Трида-Х, 2001. 472 с.
10. Клишко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М., 2007. С. 124–178.
11. Клишко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М., 2007. С. 124–178.
12. Соколова Т. В., Газарян О. Л., Малайчук А. П. Кандидоз крупных складок: новый подход к старой проблеме. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014. № 4. С. 30–41.
13. Sokolova T. V., Gazaryan O. L., Malyarchuk A. P. Candidiasis of large folds: a new approach to an old problem. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2014. No. 4. P. 30–41.
14. Patel S. K., Shah D. R., Tiwari S. Bioadhesive films containing fluconazole for mucocutaneous candidiasis. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 77. No. 1. P. 55–61. DOI: 10.4103/0250-474x.151601.
15. Бакалец Н. Ф., Порошина Л. А. Метаболический синдром как фактор риска кожной патологии. Проблемы здоровья и экологии. 2018. № 4 (58). С. 9–15.
16. Bakalets N. F., Poroshina L. A. Metabolic syndrome as a risk factor for skin pathology. *Problems of health and ecology*. 2018. No. 4 (58). Pp. 9–15.
17. Hidalgo G. L. Dermatological complications of obesity. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2002. Vol. 3. No. 7. P. 497–506. DOI: 10.2165/00128071-200203070-00006.
18. Veraldi S. Rapid relief of intertrigo-associated pruritus due to *Candida albicans* with isconazole nitrate and diflucortolone valerate combination therapy. *Mycoses*. 2013. Vol. 56. Suppl 1. P. 41–43. DOI: 10.1111/myc.12058.
19. Львов А. Н. Комбинированная наружная терапия дерматозов сочетанной этиологии: клинический разбор. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013. № 2–3. С. 8–14.
20. Lvov A. N. Combined external therapy of dermatoses of combined etiology: clinical analysis. *Dermatology. Supplement to Consilium Medicum*. 2013. No. 2–3. Pp. 8–14.
21. Bonifaz A., Rojas R., Tirado-Sánchez A., Chávez-López D., Mena C., Calderón L., María P. O. Superficial Mycoses Associated with Diaper Dermatitis. *Mycopathologia*. 2016. Vol. 181. No. 9–10. P. 671–679. DOI: 10.1007/s11046-016-0020-9.

Статья поступила / Received 23.03.22
Получена после рецензирования / Revised 31.03.22
Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторе

Яковлев Алексей Борисович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

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

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

About author

Yakovlev Alexey B., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatology, Venereology and Cosmetology

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

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

Для цитирования: Яковлев А. Б. Кандидоз крупных складок и вторичная пиодермия: клинический случай. Медицинский алфавит. 2022; (8): 96–99. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-96-99>.

For citation: Yakovlev A. B. Candidiasis of large folds and secondary pyoderma: a clinical case report. *Medical alphabet*. 2022; (8): 96–99. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-96-99>.

Принципы терапии сосудистой окклюзии в области лица, спровоцированной введением гидроксиапатита кальция

Е. В. Иконникова¹, Н. Е. Мантурова², О. А. Голанова³

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ООО «Делайт – Ланцетъ» (клиника «Ланцетъ – Центр»), Москва

РЕЗЮМЕ

Применение дермальных наполнителей на основе гидроксиапатита кальция получило широкое распространение среди врачей-косметологов. Данные препараты считаются высокоэффективными в борьбе с возрастными изменениями кожи, обладают высоким профилем безопасности и не склонны вызывать аутоиммунный ответ организма. Благодаря специфике препарата гидроксиапатит кальция обеспечивает как восстановление потери объема мягких тканей, так и стимуляцию неоколлагенеза. Имея длительный опыт применения, препарат прочно занял свое место в эстетической медицине и с успехом применяется многими врачами по всему миру. Однако с увеличением использования инъекционных препаратов возрастает и число побочных эффектов. В настоящее время нет четких рекомендаций по лечению осложнений на введение гидроксиапатита кальция, в отличие от наполнителей на основе гиалуроновой кислоты. Несмотря на низкий риск развития серьезных осложнений в результате непреднамеренной сосудистой окклюзии, ряд врачей опасаются применять препараты гидроксиапатита кальция в связи с недостаточностью знаний по ее устранению. Данная статья описывает основные принципы терапии окклюзионного синдрома и может помочь врачам эффективно и своевременно предпринять терапевтические меры по его коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидроксиапатит кальция, сосудистая окклюзия, сосудистые осложнения, некроз, филлер.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Principles of therapy of vascular occlusion in facial area provoked by introduction of calcium hydroxyapatite

E. V. Ikonnikova¹, N. E. Manturova², O. A. Golanova³

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

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Lancet – Centre¹ Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

The use of dermal fillers based on calcium hydroxyapatite has become widespread among cosmetologists. These fillers are considered highly effective in the fight against age-related skin changes, have a high safety profile and are not prone to cause an autoimmune response of the body. Due to specifics of the filler, calcium hydroxyapatite provides both restoration of soft tissue volume loss and stimulation of neocollagenesis. Having a long experience of use, the filler has firmly taken its place in aesthetic medicine and is successfully used by many doctors around the world. However, with the increase in the use of fillers, the number of side effects also increases. Currently, there are no clear guidelines for the treatment of complications of injection by calcium hydroxyapatite, unlike fillers based on hyaluronic acid. Despite the low risk of developing serious complications as a result of unintentional vascular occlusion, a number of doctors are afraid to use calcium hydroxyapatite preparations due to lack of knowledge on its elimination. This article describes the basic principles of therapy for occlusive syndrome and can help doctors to take effective and timely therapeutic measures to correct it.

KEY WORDS: calcium hydroxyapatite; vascular occlusion; vascular complications; necrosis; filler.

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

Инъекционные наполнители на основе гидроксиапатита кальция (ГАК) активно вошли в работу многих врачей-косметологов с целью создания волюмизации тканей лица и стимуляции неоколлагенеза. ГАК – биоразлагаемый кожный наполнитель, состоящий из 30% синтетических однородных микросфер гидроксиапатита кальция (25–45 мкм), суспензированных в 70% геля карбоксиметилцеллюлозы натрия [1]. Препарат получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) в 2006 году

для коррекции глубоких морщин и волюмизации мягких тканей лица и кистей рук [2], а также для лечения ВИЧ – ассоциированной липоатрофии [3].

Микросферы ГАК имеют четко очерченную гладкую поверхность с содержанием микрогранул [4] и идентичны по составу минеральному компоненту костной ткани человека. Препарат обладает минимальной иммуногенностью, в связи с чем имеет высокий профиль безопасности. Благодаря тому, что частицы микросфер имеют поры размером всего от 2 до 5 мкм, фиброваскулярное прорастание и образование костных структур в месте введения напол-

нителя считается невозможным [5]. Это подтверждается и заключением данных МРТ-изображений, полученных спустя 2,5 года после инъектирования препарата [6]. Создание объема тканей при введении ГАК обеспечивает гелевая основа препарата, после биодеградация которой в работу включаются микросферы гидроксиапатита, стимулирующие выработку эндогенного коллагена и фибробластов.

Был проведен сравнительный анализ формирования коллагена I и III типов, эластина, белка Ki-67 после введения инъекционных наполнителей на основе ГАК и гиалуроновой кислоты (ГК) [7]. Исследование показало значительное увеличение синтеза коллагена I типа, белка Ki-67 и эластина в местах введения ГАК через 9 месяцев после имплантации в сравнении с ГК. Средняя продолжительность эффекта от процедуры, по мнению разных авторов, варьирует от 12 до 18 месяцев.

Со временем происходит деградация частиц ГАК до ионов кальция и фосфата, утилизация которых осуществляется посредством фагоцитоза макрофагами [8].

Несмотря на доказанную безопасность применения ГАК с целью волонизации лица и длительный опыт применения данного препарата в эстетической медицине, риск сосудистых осложнений (эмболии и компрессионно-ишемического синдрома) остается возможным. Врач-косметолог должен внимательно относиться к любым изменениям инъектированной области и знать алгоритм проведения лечебных мероприятий по их устранению. Важным является подробный сбор анамнеза с выяснением предшествующих хирургических и косметологических вмешательств, поскольку данные манипуляции могут косвенно влиять на исходные анатомические особенности пациента.

Среди сосудистых осложнений наиболее часто встречается окклюзионный синдром, приводящий, при отсутствии адекватного лечения, к некрозу тканей. О предстоящей угрозе некроза свидетельствует резкая болезненность в месте введения препарата, за которой следует побеление участка кожи. Реакция ливедо (пятнистое обесцвечивание) может последовать через 1–10 минут. Прогрессирующие симптомы включают геморрагические изменения (24–48 часов), волдыри и пустулы (4–6 дней), непосредственно некроз тканей (5–10 дней) с возможным инфицированием [9].

На основании ряда научных публикаций и экспертного консенсуса [9] был сформирован план оказания помощи при сосудистых осложнениях после введения наполнителей на основе ГАК.

На первом этапе при возникновении резкой боли и побледнения области инъекции необходимо немедленно прекратить введение препарата. Оценка времени наполнения капилляров важна для определения дальнейшей тактики ведения пациента. С помощью нажатия на пораженную область проводится оценка скорости восстановления цвета кожных покровов в течение 3 секунд. Для наиболее точной оценки данный тест проводится на разных участках кожного покрова, в том числе на противоположной стороне. Если цвет пораженной области восстанавливается в течение 3 секунд, то положительной динамики можно добиться путем проведения массажа и прикладывания теплого компресса. Если время наполнения капилляров превышает указанные

сроки, то, помимо консервативного лечения, подключается терапия гиалуронидазой высокими дозами [10].

Для негиалуроновых филлеров возможным механизм ее действия связан с растворением эндогенного гиалуронана в инъектированной области, уменьшением вязкости межклеточного матрикса соединительной ткани и облегчением кровотока в целевом сосуде [11]. Утверждена высокая доза фермента (600 ЕД гиалуронидазы на 0,1 мл ГАК), вводимая на площадь всей пораженной области в ранние сроки лечения [9]. Важным является наблюдение за пациентом с контролем реперфузии тканей в течение 60 минут. При отсутствии положительной динамики следует снова ввести фермент с возможным повторным лечением до 3–4 циклов.

Прием аспирина назначается с целью уменьшения агрегации тромбоцитов в дозировке 500 мг однократно. Поддерживающая доза препарата (100 мг) назначается в течение 3–4 дней до восстановления адекватного кровообращения [9].

Антибиотикотерапия при развившемся некрозе способствует эрадикации вторичной инфекции и лучшему заживлению тканей. Цефподоксим в дозировке 200 мг в течение 2 недель снижает возможность инфицирования некротического очага [12].

С целью снятия воспаления и сопровождающего его отека рекомендуется пероральный прием преднизолона в дозировке 40–60 мг в течение первых 2–3 дней после развития сосудистой эмболии с постепенным снижением дозировки в течение недели [13].

В последние годы рядом авторов рассматривается роль тиосульфата натрия как вещества, способствующего растворению ГАК. По результатам наблюдения за больными с мочекаменной болезнью было отмечено, что прием тиосульфата натрия снижает образование кальциевых камней в почках [14], а его внутриочаговое введение оказывает рассасывающее действие на кожные очаги у больных с кальцифицирующей уремической артериопатией.

С целью изучения влияния тиосульфата натрия на очаги подкожного введения ГАК было проведено исследование гистологических образцов свиной кожи, которое показало полное растворение микросфер гидроксиапатита через 24 часа после внутриочагового введения растворителя [15].

Механизм действия тиосульфата натрия остается спорным. На сегодняшний день предложены теории, описывающие хелатирование кальция в соль тиосульфата кальция, обладающей в 100 тысяч раз большей растворимостью, чем ГАК, а также индукцию ацидоза за счет модуляции местного pH, приводящую к ослаблению электростатических связей между ионами кальция и фосфата и повышающую растворимость минералов [16]. Однако Danysz *et al.*, изучив влияние тиосульфата натрия на структуру поверхности микросфер ГАК, отметили отсутствие выраженных изменений внешнего вида гранул, а при гистологическом исследовании выявили высокий уровень некроза тканей [17]. Таким образом, вопрос применения тиосульфата натрия в качестве растворителя ГАК остается открытым.

Помимо прочего, определен ряд дополнительных мер, оказывающих положительную динамику на состояние сосудистого русла в местах инъектирования ГАК. Применение

гипербарической терапии способствует оксигенации ишемизированных тканей, уменьшению отека, стимуляции ангиогенеза и уменьшению реперфузионного повреждения [18]. Увеличивая синтез активных форм кислорода и азота, стимулируется антиоксидантное действие, оказывающее благоприятное влияние на заживление ран и исход постишемических реакций [19].

Инъекции кислородно-озоновой смеси также могут рассматриваться в качестве терапии сосудистых осложнений. Озонотерапия оказывает противовоспалительное, бактерицидное, обезболивающее, иммуномодулирующее, детоксицирующее действие, способствует улучшению микроциркуляции. Более того, кислородно-озоновая смесь активирует катаболические, в том числе окислительно-восстановительные процессы в тканях, насыщает кровь кислородом, оказывает противогипоксическое действие [11].

Внутривенная инфузия пентоксифиллина в дозировке 400 мг на 250 мл 0,9%-ного раствора NaCl три раза в сутки ускоряет заживление некротизированных участков за счет повышения эластичности эритроцитов и улучшения микроциркуляции в тканях.

PRP-терапия (Platelet Rich Plasma – плазма, обогащенная тромбоцитами) заслуживает особого внимания как метод заживления некротизированной ткани. Стимуляция выработки фибробластов, макрофагов, а также регуляция концентрации IL-1 β и TNF- α оказывает влияние на воспалительную и грануляционную фазы процесса заживления [20]. У пациентов, получавших PRP-терапию для коррекции последствий сосудистой эмболии, вызванной введением филлера, отмечалась ускоренная регенерация пораженных тканей [21].

Некоторыми авторами отмечается ряд физиотерапевтических мер, способствующих улучшению микроциркуляции тканей, которые оказывают положительное влияние на ишемизированные ткани – сообщалось об успешном применении источника красного света 640 нм [9], а также о диадинамофорезе коллагеназы в сочетании с инъекционной карбокситерапией [22].

Заключение

Таким образом, всегда важно помнить о риске сосудистых осложнений при применении инъекционных методов терапии и важно уметь вовремя предпринять меры по их устранению. Кроме того, соблюдение ряда правил поможет минимизировать риски.

1. Введение инъекционных препаратов должно производиться медленно, без чрезмерного давления.
2. Врач должен с осторожностью относиться к проведению инъекционных процедур в опасных анатомических зонах, таких как спинка носа, носогубные складки, межбровная и височная области. В свою очередь, введение ГЭК в межбровную, периорбитальную зоны и область губ противопоказано [1, 9].
3. Рекомендуется проведение аспирационного теста перед проведением инъекции в течение 10 секунд. Однако полагаться исключительно на аспирацию, как на безопасный тест, не стоит [23].
4. Рекомендовано избегать областей с рубцовыми деформациями, так как на этих участках риск сосудистых

осложнений выше. В том числе пациенты, перенесшие ринопластику в анамнезе, подвержены более высокому риску некроза тканей после инъектирования дермальных наполнителей в эту область [24].

5. Использование канюли размером не меньше 25 G способствует более безопасному проведению процедуры.
6. Болюсное введение препарата в объеме не более 0,1 мл в одну точку способствует снижению риска окклюзии [9].

Зная алгоритм проведения лечебных мероприятий по устранению сосудистых осложнений, врач способен своевременно и эффективно оказать необходимую помощь пациенту, добиваясь более благоприятного исхода даже в такой непростой клинической ситуации.

Список литературы / References

1. Loghem J. V., Yutkovskaya Y. A., Werschler P. W. Calcium hydroxyapatite: over a decade of clinical experience. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2015; 8 (1): 38–49.
2. Cho K. H., Uthman S., Park I. K., Cho C. S. Injectable Biomaterials in Plastic and Reconstructive Surgery: A Review of the Current Status. *Tissue engineering and regenerative medicine*. 2018; 15 (5): 559–574. <https://doi.org/10.1007/s13770-018-0158-2>
3. Szczepkowski-Dobosz A., Olszewska B., Lemańska M., Purzycka-Bohdan D., Nowicki R. Acquired facial lipodystrophy: pathogenesis and therapeutic options. *Postępy dermatologii i alergologii*. 2015; 32 (2): 127–133. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40971>
4. Zerbini N., D'Este E., Parodi P. C., Calligaro A. Microscopic and ultrastructural evidences in human skin following calcium hydroxyapatite filler treatment. *Archives of dermatological research*. 2017; 309 (5): 389–396. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1734-3>
5. Bentkover S. H. The Biology of Facial Fillers. *Facial Plastic Surgery*. 2009; 25: 73–85. Doi: 10.1055/s-0029-1220646.
6. Pavicic T. Complete biodegradable nature of calcium hydroxyapatite after injection for malocclusion enhancement: an MRI study. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2015; 8: 19–25. DOI: 10.2147/CCID.S72878.
7. Yutkovskaya Y., Kogan E., Leshunov E. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxyapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. *Journal of drugs in dermatology*. 2014; 13 (9): 1047–52.
8. Marmur E. S., Phelps R., Goldberg D. J. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxyapatite filler. *Journal of cosmetic and laser therapy: official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2004; 6 (4): 223–6. DOI: 10.1080/147641704100003048.
9. van Loghem J., Funt D., Pavicic T., Goldie K., Yutkovskaya Y., Fabi S., Siebenga P., Thuis J., Hkeik J., Kadouch J., Prager W., Aziz N., Casabona G., Dayan S., Bay Aguilera S., Snozzi P., Saeed P. Managing intravascular complications following treatment with calcium hydroxyapatite: An expert consensus. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020; 19 (11): 2845–2858. <https://doi.org/10.1111/jocd.13353>
10. King M., Walker L., Convery C., Davies E. Management of a Vascular Occlusion Associated with Cosmetic Injections. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2020; 13 (1): E53–E58.
11. Иконникова Е. В., Стенько А. Г., Чайковская Е. А., Змазова В. Г. Осложнение инъекционной ринопластики. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019; 4: 76–81. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201904176>
12. Ikonnikova E. V., Stenko A. G., Chaikovskaya E. A., Zmazova V. G. Complication of injection rhinoplasty. *Plastic surgery and aesthetic medicine*. 2019; 4: 76–81. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201904176>
13. Hong J. Y., Seok J., Ahn G. R., Jang Y. J., Li K., Kim B. J. Impending skin necrosis after dermal filler injection: A 'golden time' for first-aid intervention. *Dermatologic Therapy*. 2016; 30 (2): e12440. DOI: 10.1111/dth.12440.
14. Beer K., Downie J., Beer J. A treatment protocol for vascular occlusion from particulate soft tissue augmentation. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2012; 5 (5): 44–47.
15. Yatzidis H. Successful sodium thiosulfate treatment for recurrent calcium urolithiasis. *Clinical Nephrology*. 1985; 23: 63–7.
16. Robinson D. M. In Vitro Analysis of the Degradation of Calcium Hydroxyapatite Dermal Filler: A Proof – of – Concept Study. *Dermatologic Surgery official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 2018; 44: S5–S9. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001683.
17. Pasch A., Schaffner T., Huynh-Do U., Frey B. M. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney International*. 2008; 74: 1444–53. DOI: 10.1038/ki.2008.455.
18. Danysz W., Nowag B., Heng T., Kreymann P., Fume C., Madeuf E., Hönnscheidt C., Mraz Robinson D. Can Sodium Thiosulfate Act as a Reversal Agent for Calcium Hydroxyapatite Filler? Results of a Preclinical Study. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2020; 13: 1059–1073. <https://doi.org/10.2147/CCID.S271760>
19. Henderson R., Reilly D. A., Cooper J. S. Hyperbaric Oxygen for Ischemia due to Injection of Cosmetic Fillers: Case Report and Issues. *Plastic and reconstructive surgery*. 2018; 11: 6 (1). DOI: 10.1097/GOX.0000000000001618.
20. Thom S. R. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011; 127 Suppl 1 (Suppl 1): 131S–141S. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf.
21. Menchisheva Y., Mirzakulova U., Rudolf Y. Use of platelet-rich plasma to facilitate wound healing. *International Wound Journal*. 2019; 16 (2): 343–353. DOI: 10.1111/iwj.13034.
22. Kang B. K., Kang I. J., Jeong K. H., Shin M. K. Treatment of glabella skin necrosis following injection of hyaluronic acid filler using platelet-rich plasma. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy: official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2016; 18 (2): 111–112. DOI: 10.3109/14764172.2015.1052512.
23. Аксененко И. П. Сочетанное применение ферментно- и карбокситерапии при осложнениях контурной пластики области кисти в косметологии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, 19, № 2, С.: 83–89, 2020. doi: 10.17816/1681-3456-2020-19-2-3.
24. Аксененко И. П. Combined use of enzyme and carboxytherapy for complications of contouring of the hand area in cosmetology. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*, 19, No. 2, Pp.: 83–89, 2020. DOI: 10.17816/1681-3456-2020-19-2-3.
25. Casabona G. Blood aspiration test for cosmetic fillers to prevent accidental intravascular injection in the face. *Dermatologic Surgery: for American Society for Dermatologic Surgery*. 2015; 41 (7): 841–847. Doi: 10.1097/DSS.0000000000000395.

24. Robati R.M., Moeineddin F., Almasi-Nasrabadi M. The Risk of Skin Necrosis Following Hyaluronic Acid Filler Injection in Patients with a History of Cosmetic Rhinoplasty. *Aesthetic surgery journal*. 2018; 38 (8), 883–888. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy005>

Статья поступила / Received 23.03.22
Получена после рецензирования / Revised 31.03.22
Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Иконникова Евгения Владимировна, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: evikonnikova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8813-9132

Мантурова Наталья Евгеньевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий². ORCID: 0000-0003-4281-1947

Голанова Ольга Александровна, врач-косметолог³. ORCID: 0000-0002-1770-0439

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

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ООО «Делайт – Ланцет» (клиника «Ланцет – Центр»), Москва

Автор для переписки: Иконникова Евгения Владимировна.
E-mail: evikonnikova@bk.ru

Для цитирования: Иконникова Е.В., Мантурова Н.Е., Голанова О.А. Принципы терапии сосудистой окклюзии в области лица, спровоцированной введением гидроксиапатита кальция. *Медицинский алфавит*. 2022; (8): 100–103. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-100-103>.

About authors

Ikonnikova Evgenia V., associate professor at Dept of Dermatology and Cosmetology¹. E-mail: evikonnikova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8813-9132

Manturova Natalya E., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Plastic and Reconstructive Surgery, Cosmetology and Cellular Technologies². ORCID: 0000-0003-4281-1947

Golanova Olga A., cosmetologist³. ORCID: 0000-0002-1770-0439

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

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³'Lancet – Centre' Clinic, Moscow, Russia

Corresponding author: Ikonnikova Evgenia V. E-mail: evikonnikova@bk.ru

For citation: Ikonnikova E.V., Manturova N.E., Golanova O.A. Principles of therapy of vascular occlusion in facial area provoked by introduction of calcium hydroxyapatite. *Medical alphabet*. 2022; (8): 100–103. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-100-103>.

DOI: 10.33667/2078-5631-2022-8-103-106

Ботулинотерапия в лечении больных розацеа

Е. Д. Вербовая, А. Л. Родина

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

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены эпидемиология, патоморфологическая картина, триггерные факторы развития розацеа, особенности ботулинотерапии при этом заболевании. Представлены клинические примеры.

Цель статьи. Рассмотреть патогенез розацеа, исследовать механизм с помощью которого ботулинический токсин улучшает состояние кожи при розацеа.

Материал и методы. В статье представлены клинические примеры применения ботулинотерапии в лечении больных розацеа.

Результаты. Результаты клинических примеров показывают, что внутрикожные инъекции ботулотоксина безопасны и эффективны и приводят к уменьшению эритемы при розацеа.

Выводы. Ботулинотерапия может выступать альтернативным методом терапии у пациентов с рефрактерной к стандартным методам лечения стойкой эритемой. Эффект после ботулинотерапии сохраняется в течении 2–4 месяцев. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности данной методики у пациентов с различными подтипами розацеа, в том числе при сочетании подтипов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: розацеа, ботулинотерапия, ботулинический токсин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Botulinum therapy in treatment of patients with rosacea

E. D. Verbovaya, A. L. Rodina

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

The article deals epidemiology, pathomorphological picture, trigger factors of development, peculiarities of treatment with the use of botulinum therapy for rosacea. A clinical case is presented.

Purpose of the article. Consider the pathogenesis of rosacea, investigate the molecular mechanism by which botulinum toxin improves the condition in rosacea.

Material and methods. The article presents clinical examples of botulinum therapy in the treatment of patients with rosacea. The epidemiology, pathomorphological picture, developmental trigger factors, diagnostic features and approaches to the treatment of rosacea in modern conditions are considered.

Results. Case study results show that intradermal botulinum toxin injections are safe and effective in reducing erythema and flushing in rosacea.

Conclusions. Botulinum therapy – may be an alternative therapy for patients with refractory to standard treatment of persistent erythema. The effect after botulinum therapy lasts for 2–4 months. Further research is needed on the efficacy and safety of this technique in patients with different subtypes of rosacea, including those with a combination of subtypes.

KEY WORDS: rosacea, botox, mechanism of action, botulinum therapy, botulinum toxin.

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

Введение

Одной из актуальных проблем современной дерматологии является розацеа – хронический воспалительный дерматоз мультифакторной природы с преимущественной локализацией на лице, в основе развития которого преобладают ангионевроз и иммунные нарушения.

Розацеа проявляется развитием эритемы, пустул, телеангиэктазий, папул, поражением глаз, век, отеками, жжением, ощущением покалывания, сухостью, а также формированием ринофимы, гнойничками или сочетанием этих симптомов. Локализация дерматоза на лице существенно снижает качество жизни пациентов, влечет за собой психосоматические расстройства вплоть до депрессивных состояний, дезадаптирует больных в социальном плане.

Этиология и распространенность

Этиология розацеа связана с тучными клетками и противомикробным пептидом кателицидином LL-37. Розацеа подвержены лица всех рас, но чаще розацеа – светлокотые представители женского пола. Наблюдается преимущественно у лиц старше 30 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет. На частоту возникновения розацеа оказывают влияние гендерные признаки, соотношение больных розацеа у мужчин и женщин составляет 1,5–2,0 : 1,0. Возможно, что такая гендерная особенность связана с тем, что мужчины реже обращаются за помощью к специалистам. Считается, что дерматозу чаще подвержены пациенты с первым и вторым фототипами кожи, однако заболевание может встречаться при любом фототипе кожи [1]. Приливы при розацеа вызывают различные факторы, такие как алкоголь, жара, физические упражнения или острая пища, что подтверждает роль нейрогенного воспаления в развитии данного заболевания. Особенностью патогенеза является изменение тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи.

Патоморфологическая картина

В патогенезе розацеа выделяют несколько компонентов: нейрогенный компонент; сосудистый компонент; дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунитета; микробиом кожи.

Главная роль в патогенезе розацеа отводится ангионеврозу с преимущественным поражением сосудов лица как проявление вегетососудистой дистонии. Типичные для заболевания поражения центральной части лица объясняются замедлением кровотока и венозным застоем в области оттока лицевых угловых вен, характерных для розацеа [2].

Высыпания, локализующиеся над неактивной мускулатурой лица, приводят к формированию отека ткани, который не дренируется сокращением мышц. Длительный отек в сочетании с венозным застоем и тканевой гипоксией обуславливает гиперплазию соединительной ткани и саленных желез, что приводит к развитию фиматозных изменений. Появлению розацеа способствуют генетически обусловленное расположение терминальных сосудов при первом и втором фототипах кожи по Фицпатрику и повышенная сосудистая реактивность. Розацеа – многофакторная патология, в формировании которой принимает участие множество механизмов. Среди них – врожденные

аномалии иммунной системы и нарушение нервно-сосудистой регуляции, которые считаются основными в патогенезе розацеа.

Важно отметить, что розацеа входит в группу психодерматологических расстройств, в генезе которых психогенные факторы играют основную роль. Психоэмоциональные факторы (эмоциональный стресс) способствуют понижению выработки эндорфинов и нарушению работы каликреин-кининовой системы, регулирующей тонус сосудов. Клинические проявления розацеа негативно сказываются на психическом здоровье пациентов [3].

Триггерные факторы развития розацеа

Различные пусковые факторы, такие как колонизация демодекса, конституциональная ангиопатия, микробные стимулы, ультрафиолетовое излучение, тепло и стресс, нарушения гормонального равновесия, воздействие химических агентов влияют на развитие или ухудшение розацеа. Сосудистые изменения и нейромодуляторы, которые в результате приводят к воспалению, вазодилатации и ангиогенезу, также составляют сложную сеть розацеа.

Приливы при розацеа вызывают различные факторы, такие как алкоголь, горячая и холодная температуры, физические упражнения или острая пища (специи), что подтверждает роль нейрогенного воспаления в развитии заболевания. Выделяются вазоактивные пептиды, такие как вещество Р, кальцитонин – ген-связанный пептид (CGRP), что вызывает эритему, боль и отек.

Было высказано предположение, что активация транзитного рецепторного потенциала ваниллоида (TRPV) и транзитного рецепторного потенциала анкирина (TRPA) на периферических сенсорных нейронах триггерами розацеа стимулирует высвобождение вазоактивных нейропептидов, которые вызывают обострения розацеа. В дополнение к сосудистой гиперреактивности дисрегуляция врожденной иммунной системы из-за аномальных уровней кателицидинов также, по-видимому, играет центральную роль в патогенезе розацеа. Кателицидины представляют собой антимикробные пептиды в коже человека, которые защищают от инфекций, вызванных различными микробами. В дополнение к их прямой антимикробной активности они также стимулируют и регулируют иммунный ответ хозяина с помощью нескольких механизмов, включая ангиогенез, экспрессию белков внеклеточного матрикса и хемотаксис лейкоцитов.

Кателицидин человека первоначально секретируется в виде биологически неактивного пропептида, называемого катионным противомикробным белком 18 (CAP18). Сериновые протеазы, такие как калликреин – родственная пептидаза 5 (KLK5), расщепляют CAP18 с образованием активных пептидов в эпидермисе. Аномально повышенная активность KLK5 вызывает повышенную экспрессию кателицидина LL-37 – молекулы, которая, как было показано, вызывает воспаление кожи, подобное розацеа, на мышинной модели. Интересно, что малые дозы доксициклина, доказавшего свою эффективность в терапии розацеа, ингибируют матриксные металлопротеиназы (ММП), что впоследствии блокирует активность (КЛК), предотвращая образование активных кателицидиновых пептидов в эпидермисе. Так, кателицидин LL-37 играет основную роль в патогенезе розацеа [4].

Лечение розацеа

Наполненная иопатогенетическая картина розацеа дает объяснение многообразию способов лечения заболевания. Базовая терапия назначается в зависимости от стадии и клинической формы, но не всегда дает хорошие результаты. На протяжении многих лет исследуются новые препараты, методы лечения и их комбинации для достижения значимого клинического улучшения в борьбе с розацеа [5].

Системная терапия: доксициклин (миноциклин), изотретиноин (низкие дозы).

Топическая терапия: ивермектин, бримонидин, азелаиновая кислота, ингибиторы кальциневрина, метронидазол.

Физиотерапия: криотерапия, микротоки, лазеротерапия, фототерапия, ботулинотерапия.

Ботулинотерапия в лечении больных розацеа

Ботулинотерапия – это введение с помощью микроинъекций препаратов на основе ботулотоксина.

Ботулинический токсин (нейропротейн) представляет собой нейротоксин, выделяемый анаэробным грамположительным спорообразующим микроорганизмом *Clostridium botulinum*. Основным механизмом его действия – блокада высвобождения медиатора ацетилхолина, с помощью которого происходит передача нервных импульсов мышечным волокнам.

В медицине ботулинический токсин официально применяется для лечения различных неврологических состояний уже очень давно, первое официальное признание его как лекарственного средства произошло более 30 лет назад. Примерно столько же ботулотоксин используется и в эстетической медицине с целью расслабления мимических мышц лица. В настоящее время появился и активно изучается новый метод для лечения розацеа – ботулинотерапия. Применение ботулотоксина оказывает весьма положительное воздействие на симптомы дерматоза [6]. Использование ботулотоксина в общей мировой медицинской практике насчитывает несколько десятилетий официально более чем по 16 показаниям, еще около 100 нозологий, в том числе дерматологических, изучаются для определения показаний. Ботулинический токсин способен прерывать передачу нервного импульса в ацетилхолиновых синапсах, а также влиять на другие механизмы межклеточного взаимодействия. Отмечено, что ботулинический токсин способен влиять на экзокринные железы, что широко применяется в дерматологической практике.

Эффекты ботулотоксина при розацеа

Ботулотоксин способен воздействовать на парасимпатическую нервную систему, ингибировать секреторную активность потовых и сальных желез, стимулировать обновление кератиноцитов, способствовать высвобождению ацетилхолина, что в дальнейшем уменьшает выраженность фолликулярной окклюзии, а также ингибирует высвобождение эндотелием оксида азота – эндотелиального фактора релаксации, влияющего на расширение сосудов кожи. Противовоспалительное действие (уменьшение эритемы) ботулотоксина обусловлено блокировкой негативных эффектов медиаторов воспаления [7].

Механизм действия ботулотоксина

Как только нейротоксин воздействует на нервное окончание, происходит следующее.

1. *Связывание с аксоном и проникновение в его цитоплазму.* Тяжелая цепь нейротоксина селективно связывается с клеточной мембраной нервного окончания. После связывания токсин поглощается путем активного эндоцитоза и попадает внутрь пресинаптического окончания. Внутри эндоцитозных пузырьков дисульфидная связь в молекуле токсина разрывается, легкая цепь выходит в цитоплазму и расщепляет один из транспортных белков (SNAP25, VAMP или синтаксин), блокируя высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель. Протеазная активность легкой цепи зависит от ионов Zn^{2+} . Процесс внедрения токсина в нервное окончание и блокады пресинаптической мембраны занимает 1–3 суток, поэтому клинический эффект начинает проявляться не сразу, а через несколько дней после инъекции.

2. *Расщепление одного из белков, необходимых для выброса ацетилхолина в синаптическую щель.* Место, в котором происходит передача импульса с нервного волокна на мышечное, называется нервно-мышечным соединением (синапсом). Сигнал передается с помощью сигнальной молекулы – ацетилхолина, который высвобождается из синаптических пузырьков, запасаемых в нервных окончаниях. На конце двигательного аксона имеются ряд транспортных белков, которые принимают участие в связывании синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной и высвобождении ацетилхолина в пресинаптическую щель. Эти белки – SNAP25, VAMP и синтаксин, формирующие временный комплекс (SNARE), необходимый для Ca^{2+} -зависимого экзоцитоза. Ботулотоксины типа А и Е расщепляют белок SNAP25. Ботулотоксины типа В, D, F и G расщепляют белок VAMP. Ботулотоксин типа С1 расщепляет синтаксин и SNAP25. Как только один из белков комплекса SNARE поврежден, нервное волокно утрачивает способность высвобождать ацетилхолин.

3. *Постепенное восстановление иннервации за счет формирования новых нервных окончаний и синтеза новых белков взамен поврежденных.* Поскольку ацетилхолин больше не высвобождается, на мышечное волокно не подается нервный импульс, и оно перестает сокращаться. Однако со временем начинают развиваться новые нервные окончания, которые устанавливают новые контакты с мышцами (и потовыми железами). Кроме того, поврежденные белки со временем заменяются вновь синтезированными, и «старые» окончания частично восстанавливают свою активность. Через несколько месяцев паралитическое миорелаксирующее действие ботулотоксина проходит [8, 9].

Методика введения ботулинического токсина

- Ботулинический токсин вводится внутрикожно в проекции эритемы.
- Токсин предварительно разводится до 25 % (в четыре раза).
- Препарат вводится в пораженную область с интервалом 1 см через шприц калибра 30 объемом 1 мл.
- Количество точек введения и единиц препарата зависят от площади поражения.



Фото предоставлено д.м.н. Кругловой Л. С.

Рисунок 1. Пациентка А., 49 лет. Диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, тяжелая степень тяжести. Фото до и после процедуры.

Клинический пример 1

Пациентка А., 49 лет. Обратилась с жалобами на стойкую лицевою эритему, отсутствие долгосрочного эффекта после лазеротерапии и широкополосной фототерапии, неэффективность такролимуса, синдром «рикошета» при применении бримонида. Болеет в течение 5 лет. Диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, тяжелая степень тяжести.

В участок эритемы в области щек проводилась внутрикожная инъекция ботулиническим токсином (Dysport®; IPSEN, Франция), предварительно разведенным до 25%. Всего 30 единиц, распределенных в 40 точках (0,75 Ед в 0,02 мл на точку инъекции), вводилось в пораженную область с интервалом в 1 см шприцом калибра 30 объемом 1 мл. Через месяц наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения площади поражения на 75%. Длительность эффекта достигала 4 месяцев.

Клинический пример 2

Пациент М., 35 лет. Диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, средняя степень тяжести. Пациенту проведена ботулинотерапия по вышеописанной методике. Наблюдается значительное улучшение по сравнению с начальными проявлениями.

Выводы

Результаты клинических примеров показывают, что внутрикожные инъекции ботулотоксина безопасны и эффективны для уменьшения эритемы и гиперемии при розацеа. Ботулинотерапия может выступать альтернативным методом терапии у пациентов с рефрактерной



Рисунок 2. Пациент М., 35 лет. Диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, средняя степень тяжести. Фото до и после процедуры.

к стандартным методам лечения стойкой эритемой. Эффект после ботулинотерапии сохраняется в течение 2–4 месяцев. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности данной методики у пациентов с различными подтипами розацеа, в том числе при сочетании подтипов.

Список литературы / References

1. Гоукроджер Дэвид Дж., Арден-Джонс Майкл Р. Дерматология. Иллюстрированное руководство. Москва: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2021. С. 320. Goukroger David J., Arden-Jones Michael R. Dermatology. Illustrated guide. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2021. P. 320.
2. Egorova O. A. Use of botulinum toxin type A in patients with erythematous-telangiectatic rosacea. Medical alphabet. 2019; 2 (26): 100–104. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26\(401\)-100-104](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-100-104)
3. Кубанова Н. Е., Мантурова Ю. А., Галлямова. Руководство по косметологии. Москва: Издательство АНО Изд. дом «Науч. обозрение», 2020. С. 728. Kubanova N. E., Manturova Yu. A., Gallyamova. Guide to cosmetology. Moscow: ANO Publishing House 'Scientific review', 2020, p. 728.
4. Круглова Л. С., Стенько А. Г., Грязева Н. В. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение. Москва: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2021. С. 208. Kruglova L. S., Stenko A. G., Gryazeva N. V. Acne and rosacea. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2021. P. 208.
5. Матушевская Е. В. Акне и розацеа. Матушевская Е. В., Свиричевская Е. В. Акне и розацеа. Москва: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 120. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). Matushevskaya E. V. Acne and rosacea. Matushevskaya E. V., Svirshchetskaya E. V. Acne and rosacea. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2020. P. 120. (Series 'Library of a specialist doctor').
6. Carruthers J., Fournier N., Kerschner M., Ruiz-Avila J., Trindade de Almeida A. R., Kaeuper G. The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part II: incorporating botulinum toxin into aesthetic clinical practice. Dermatol Surg. 2018; 39 (3 Pt 2): 510–525.
7. Zhang D. Z., Liu X. Y., Xiao W. L., Xu Y. X. Botulinum toxin type A and the prevention of hypertrophic scars on the maxillofacial area and neck: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2016; 11 (3): e0151627.
8. Choi J. E., Werbel T., Wang Z., Wu C. C., Yaksh T. L., Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. J Dermatol Sci 2019; 93 (1): 58–64.
9. Capek P., Dickerson T. J. Sensing the deadliest toxin: technologies for botulinum neurotoxin detection. Toxins (Basel) 2010; 2 (1): 24–53.

Статья поступила / Received 24.03.22
Получена после рецензирования / Revised 30.03.22
Принята в печать / Accepted 07.04.22

Сведения об авторах

Вербовая Елена Дмитриевна, ординатор I года кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: verbovaya.lena@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1446-4450

Родина Александра Леонидовна, ординатор II года кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: al.rodina@bk.ru ORCID: 0000-0002-3429-6693

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

Автор для переписки. Родина Александра Леонидовна. E-mail: al.rodina@bk.ru

About authors

Verbovaya Elena D., 1st year resident of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: verbovaya.lena@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1446-4450

Rodina Alexandra L., 2nd year resident of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: al.rodina@bk.ru. ORCID: 0000-0002-3429-6693

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author. Rodina Alexandra L. E-mail: al.rodina@bk.ru

Для цитирования: Вербовая Е. Д., Родина А. Л. Ботулинотерапия в лечении больных розацеа. Медицинский алфавит. 2022; (8): 103–106. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-103-106>.

For citation: Verbovaya E. D., Rodina A. L. Botulinum therapy in the treatment of patients with rosacea. Medical alphabet. 2022; (8): 103–106. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-103-106>.



Дермальная интеграция филлеров на основе гиалуроновой кислоты: наблюдение в условиях реальной клинической практики

Ж. Ю. Юсова, Е. А. Баранова, Д. В. Демидион, И. А. Ахмедбаева, Л. С. Круглова

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

РЕЗЮМЕ

Представляется клиническое наблюдение дермальной интеграции малоконцентрированных продуктов на основе гиалуроновой кислоты, производимых по КПМ- и IPN-Like – технологиям. КПМ-технология представляет из себя способ получения когезивного полиуплотненного гелевого матрикса гиалуроновой кислоты, что обуславливает особенность распределения в коже за счет частиц различной плотности в одном продукте. С одной стороны, препарат после инъектирования остается в месте введения за счет плотных частиц, с другой – происходит транслокация неплотных частиц в более измененную часть дермы. Клинический эффект проявляется в виде полной интеграции препарата в дерму, имитируя естественные объемы. IPN-Like – технология включает получение препарата гиалуроновой кислоты из двух монофазных цепей с низкой и высокой эластичностью. Под давлением получают взаимопроникающие стабилизированные цепи. Частичная независимость структур IPN необходима для прогнозируемой интеграции и распределения препарата в тканях, тогда как повышенная плотность узлов поперечной связи укрепляет интенсивность химической связи усиливает фиксацию препарата в месте инъекции. Исследование проводилось на семи пациентах с использованием ультразвукового сканирования до процедуры, во время процедуры для контроля введения в необходимый слой, через 15 минут после проведения процедуры и через 2 месяца. Для объективизации данных использовали профилометрию кожи и фотодокументирование на аппарате в обозначенные сроки. В представленном клиническом случае при сравнении распределения филлеров на основе гиалуроновой кислоты выявили, что все препараты хорошо распределяются в поверхностных слоях дермы, что позволяет безопасно вводить препараты, созданные по IPN-Like – технологии в тех же техниках и на такую же глубину, как и препарат с КПМ-технологией. По данным УЗИ кожи, препараты, производимые по IPN-Like – технологии, через 2 месяца показали большую эффективность по толщине дермы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиалуроновая кислота, ультразвуковое исследование кожи, инволюционные изменения кожи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dermal integration of hyaluronic acid fillers: observation in real clinical practice

J. Yu. Yusova, E. L. Baranova, D. V. Demidion, I. A. Akhmedbaeva, L. S. Kruglova

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

A clinical observation of the dermal integration of low-concentration products based on hyaluronic acid produced by KPM and IPN-Like technologies is presented. KPM technology is a method of obtaining a cohesive poly-compacted gel matrix of hyaluronic acid, which determines the peculiarity of distribution in the skin due to particles of different densities in one product. On the one hand, the drug remains at the injection site after injection due to dense particles, on the other hand, translocation of loose particles into a more modified part of the dermis. The clinical effect is manifested in the form of full integration of the drug into the dermis, imitating natural volumes. IPN-Like technology involves the preparation of a hyaluronic acid preparation from two monophase chains with low and high elasticity. Interpenetrating stabilized chains are obtained under pressure. Partial independence of IPN structures is necessary for the predicted integration and distribution of the drug in tissues, whereas the increased density of cross-linking nodes strengthens the intensity of the chemical bond, strengthens the fixation of the drug at the injection site. The study was conducted on seven patients using ultrasound scanning before the procedure, during the procedure to control the introduction into the required layer, 15 minutes after the procedure and 2 months later. To objectify the data, skin profilometry was used and photodocumentation in the designated time frame. In the presented clinical case, when comparing the distribution of fillers based on hyaluronic acid, it was revealed that all drugs are well distributed in the surface layers of the dermis, which makes it possible to safely inject drugs created using IPN-Like technology in the same techniques and to the same depth as the drug with CPM technology. According to ultrasound of the skin, drugs produced by IPN-Like technology showed greater effectiveness in terms of dermis thickness after 2 months.

KEY WORDS: hyaluronic acid, ultrasound examination of the skin, involutional skin changes.

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

Для коррекции инволютивных изменений кожи в настоящее время широко представлены аппаратные и инъекционные методы. По данным ASAPS (American Society for Aesthetic Plastic Surgery), число процедур с 2014 по 2018 год с использованием филлеров на основе гиалуроновой кислоты (ГК) возросло на более чем 58% [1]. Особенностью применения гиалуроната и его солей в эстетической медицине является способность гиалуронатсодержащих препаратов оказывать местное противовоспалительное, иммуномодулирующее и ранозаживляющее действие [2, 3]. Основой механизма коррекции возрастных деформаций кожи гиалуроновой кислоты

является ее способность задерживать воду в межклеточном пространстве [4]. Таким образом, свойства гиалуроновой кислоты являются преимуществом в выборе субстрата в качестве дермального филлера: с одной стороны, способность связывать большое количество воды, с другой – являясь естественной средой тканей, минимизировать риск развития побочных проявлений. Использование филлеров (англ. fill – наполнять) в косметологии связано с заполнением морщин и складок [5, 6]. В настоящее время филлеры на основе гиалуроновой кислоты являются продуктами неживотного происхождения, а по свойствам более популярными являются однородные монофазные

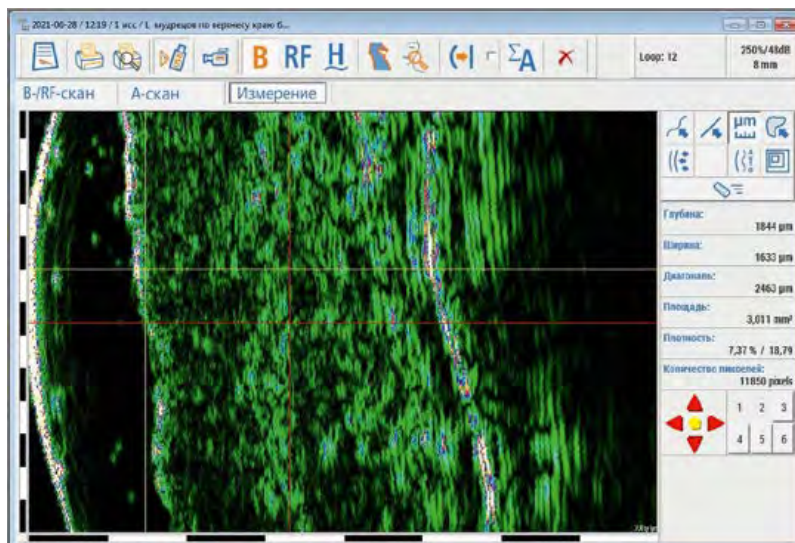


Рисунок 1 А. Глабеллярная морщина слева до процедуры.

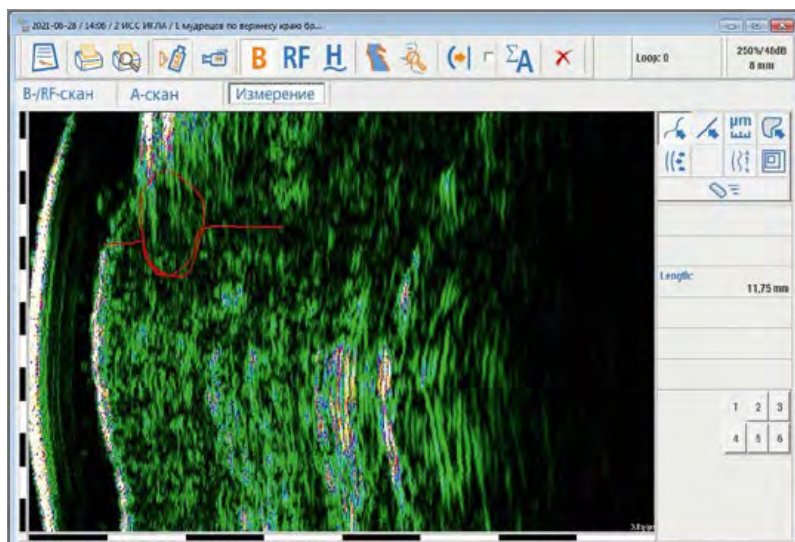


Рисунок 1 Б. Глабеллярная морщина слева во время введения препарата.

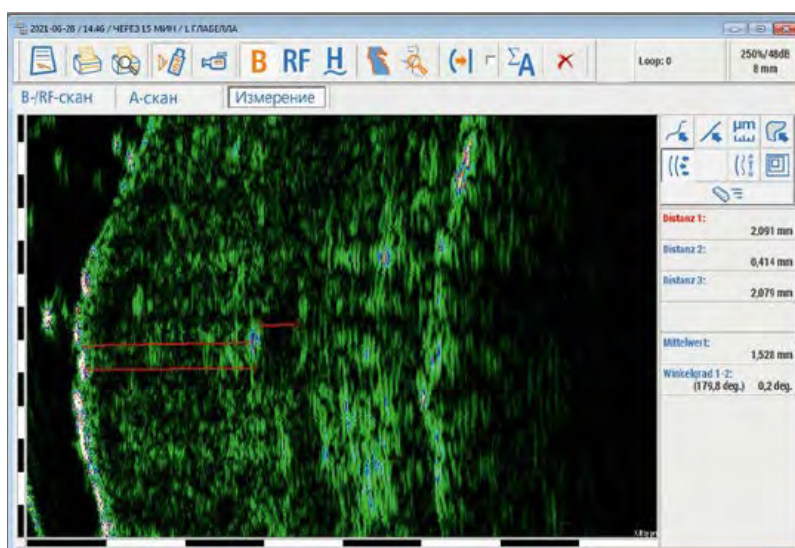


Рисунок 1 С. Глабеллярная морщина слева через 15 минут после процедуры.

гели с хорошей интергацией, переносимостью и минимальным отеком. Монофазность структуры современных филлеров обуславливает их пластичность, что определяет легкость их введения, а также равномерное распределение в тканях, более выраженный клинический и эстетический результат [7]. Свойства распределения в тканях неразрывно связаны с вязкостью, упругостью и когезивностью, которые обозначены в процессе разработки и производства филлеров на основе гиалуроновой кислоты [8]. От физико-химических характеристик препаратов зависят клинические результаты. Реологические характеристики и параметры определяются в зависимости от технологии производства. Реологические параметры определяют показатели интеграции в дерме. Эти параметры определяют способность филлера противостоять деформирующим нагрузкам, различающимся в разных анатомических областях и слоях кожи. Вязкость и упругость – это мера эластических или пластических характеристик филлера. Сдвигающие усилия определяются модулями упругости G' , поэтому филлеры со средними и высокими значениями модуля упругости G' противостоят сдвигающим усилиям лучше филлеров с низкими G' . Филлеры с высоким показателем G' тверже и требуют более глубокого размещения в подкожно-жировой клетчатке. Когезивность, в свою очередь, соответствует характеристикам геля сохранять форму при сжатии и растяжении. Это очень важная характеристика, поскольку филлеры состоят из совокупности частиц перекрестно-связанной гиалуроновой кислоты, которые могут быть и видимыми частицами, и дискретными единицами, сцепленными друг с другой посредством других более слабых связей. Когезивность в первую очередь влияет на распределение препарата сразу после инъекции в определенных слоях дермы, с учетом мышечных слоев и натяжения кожи [9]. Для восстановления при выраженном дефиците объема мягких тканей необходимы филлеры с высокой когезивностью. Филлеры с низкой когезивностью в тканях лучше распределяются, легче моделируются, их легче выложить тонким равномерным слоем. Данное свойство необходимо для заполнения мелких морщин и воспроизводимости естественных результатов. Понимание реологических свойств очень важно для врача в выборе наиболее подходящего филлера для обрабатываемой области лица и конкретного показания, а также учета деформирующих факторов зоне обработки. Таким образом, технология получения филлера влияет на его физико-химические свойства, что, в свою очередь, обуславливает особенности интеграции в коже.

Цель работы: сравнить интеграцию в дерме двух малоцентрированных монофазных филлеров на основе гиалуроновой кислоты, созданных по КПМ- и IPN-Like – технологиям.

Клинический случай

Материалы и методы

Пациентка Т., 47 лет. *St. loc.*: признаки инволютивных изменений кожи, определяются статико-динамические морщины верхней и средней трети лица. В анамнезе по соматическому статусу – без особенностей, аллергоанамнез не отягощен. Заполнение поверхностных морщин в межбровье и периорбитальной области проводилось с помощью иглы $0,3 \times 13$ мм справа препаратом, содержащим 12,5 мг/мл гиалуроновой кислоты (IPN-Like – технология – взаимопроницающие цепи гиалуроновой кислоты под давлением) + сорбитол в дозе 0,15 и 0,25 мл соответственно. С левой стороны использовался препарат, содержащий 20 мг/мл гиалуроновой кислоты с использованием КПМ-технологии (запатентованный когезивно-полиуплотненный матрикс гиалуроновой кислоты с разной степенью плотности в одном продукте) в той же технике и дозе. Исследование проводилось с использованием ультразвукового сканирования до процедуры, во время процедуры для контроля введения в необходимый слой, через 15 минут после проведения процедуры и через 2 месяца. Для объективизации данных использовали профилометрию кожи с помощью аппарата ANTERA3D® (Ирландия) и фотодокументирование на аппарате FotoFinder (Германия) в обозначенные сроки.

Через 15 минут после введения препарата во всех точках отмечалось значительное увеличение толщины тканей дермы, при этом типичный ультразвуковой рисунок ткани имел «смазанный» характер. Также отмечается нечеткость разграничения дермы и гиподермы. Увеличение толщины тканей связано с распределением вводимого препарата и развитием отека ткани. Обращает внимание, что с левой стороны утолщение тканей в ранний период (проявления отека) было более выражено (+26 и +35 % соответственно), а также лучше просматривались гипо- и анэхогенные области, которые соответствуют местам введения препарата. Причинами такого явления могут быть большая плотность препарата или неравномерная интеграция препарата в дерме (рис. 1 А, Б, С; рис. 2 А, Б, С).

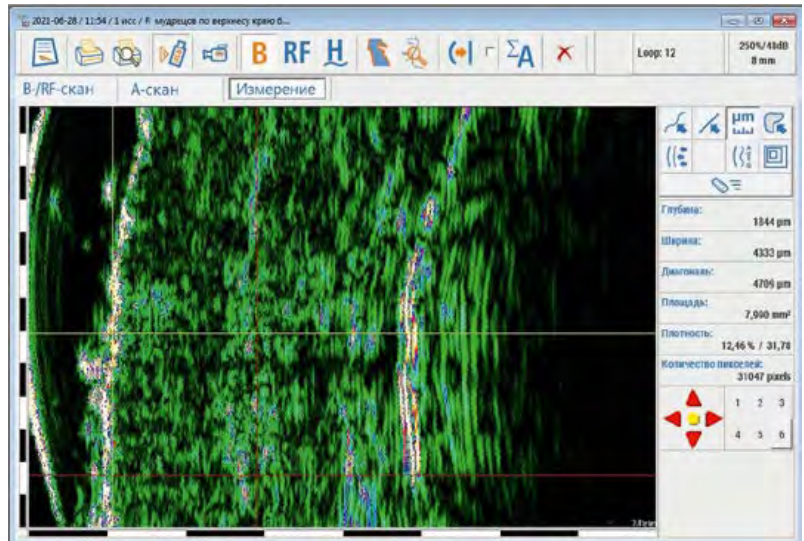


Рисунок 2 А. Глабеллярная морщина справа до процедуры.

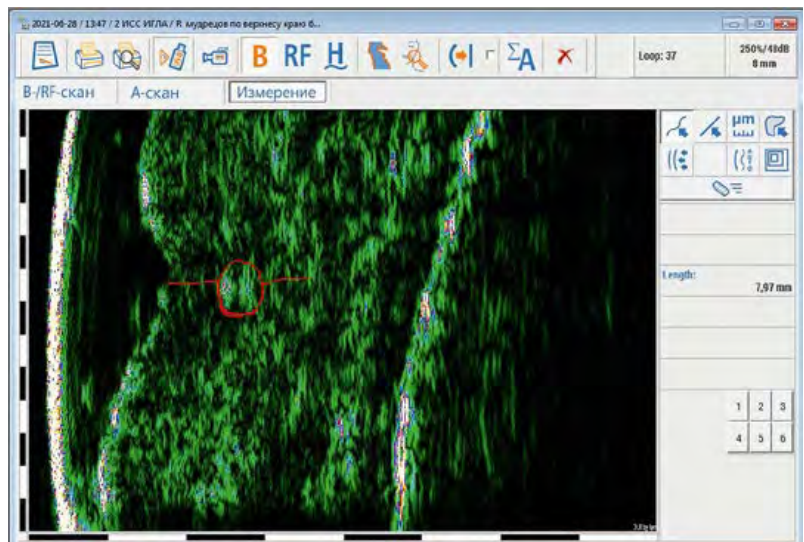


Рисунок 2 Б. Глабеллярная морщина справа во время процедуры.

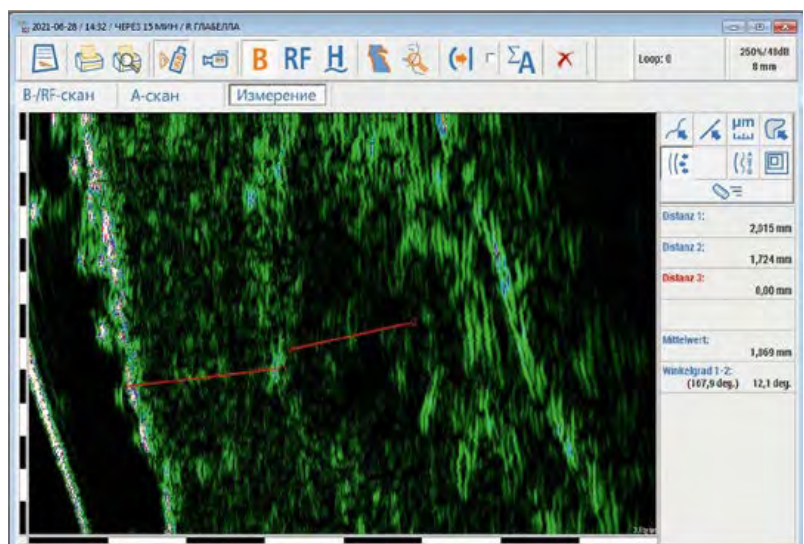


Рисунок 2 С. Глабеллярная морщина справа через 15 минут.

Таблица

Распределения филлеров на основе гиалуроновой кислоты в тканях. Результаты УЗИ кожи

	Справа						Слева					
	1-е исследование		2-е исследование		3-е исследование		1-е исследование		2-е исследование		3-е исследование	
Глабелла, горизонтально	1844	0%	2094	+13,56%	1961	+6,34%	1828	0%	2063	+12,86%	1813	-0,82%
Угол глаза, вертикально	1328	0%	1789	+34,71%	1500	+12,95%	1320	0%	1961	+48,56%	1398	+5,91%
Прибавка средняя		0%		+26,662%		+10,872%		0%		+35,172%		+3,586%

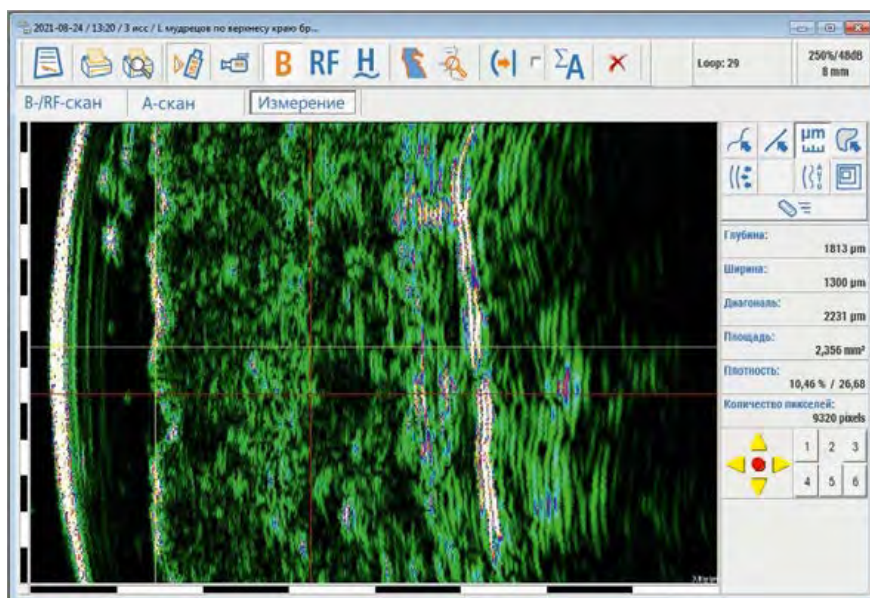


Рисунок 3. Глабеллярная морщина слева через 2 месяца после процедуры.

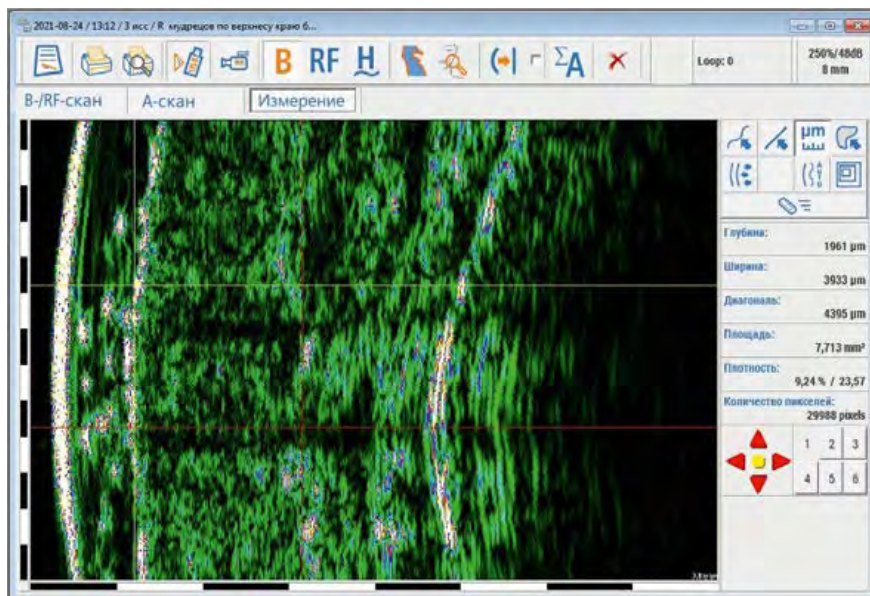


Рисунок 4. Глабеллярная морщина справа через 2 месяца после процедуры.

В исследованиях через 2 месяца с правой стороны толщина дермы превышает контрольные (первичные) показатели в среднем на 10,0% (от 6,5 до 21,0%), с левой стороны они практически вернулись к первичным значениям – среднее превышение не более 3,5% (от 0,0 до 7,0%). Рисунок дермы в третьем исследовании просматривается хорошо с обеих сторон (отсутствие существенных признаков отека тканей). В таблице представлены данные ультразвукового сканирования кожи.

Такое сохранение увеличенной толщины тканей дермы с правой стороны можно связывать или с частичным сохранением (неполная биodeградация) препарата на момент исследования, или с укреплением коллагенового

матрикса дермы. Как с правой, так и с левой стороны не наблюдается ана- или гипоехогенных, ограниченных или осумкованных образований, что говорит о хорошем распределении и биodeградации вводимых препаратов (рис. 3, 4).

Таким образом, в представленном клиническом случае при сравнении распределения филлеров на основе гиалуроновой кислоты концентрацией 20 мг/мл КПМ-технологии и концентрацией 12,5 мг/мл IPN-Like – технологии с сорбитолом выявлено, что все препараты хорошо распределяются в поверхностных слоях дермы, однако клиническая эффективность больше у препаратов гиалуроновой кислоты с применением IPN-Like – технологии.

Список литературы / References

1. Plastic Surgery Key (2016). Available at: <https://plasticsurgerykey.com/standard-evaluation-of-the-patient-the-merz-scale> (accessed 01 March 2018).
2. Talarico S., Hassun K. M., Monteiro E. O., Parada M. O. B., Bu-ratini L. B., Arruda L., Bagatin E. Safety and efficacy evaluation of a new hyaluronic acid-based filler in the treatment of nasolabial folds and lips outline. *Cosmet. Dermatol.* 2010; 2 (2): 83–6. Available at: <http://sinclair-college.com/wp-content/uploads/2018/01/safety-and-efficacy-evaluation-of-a-new-hyaluronic-acid-based-filler.pdf> (accessed 01 March 2018).
3. Kulichova D., Borovaya A., Ruzicka, Thomas P., Gauglitz G. G. Understanding the safety and tolerability of facial filling therapeutics. *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2014; 13 (9): 1215–26. DOI: 10.1517/14740338.2014.939168.
4. Edelev D. A., Glazko V., Izmailov I. V. Clinical manifestations of cases delayed immune response after the introduction of fillers based on hyaluronic acid. *Injection techniques in cosmetology. Russian Journal (Inektsionnye metody v kosmetologii).* 2014; (2): 147–51 (in Russian).
5. Costa Modern injection plastic face: edge or something more? *Injection techniques in cosmetology. Russian Journal (Inektsionnye metody v kosmetologii).* 2015; (3): 48–60 (in Russian).
6. De Boule K., Glogau R., Kono, Nathan M., Tezel A., Roca- Martinez J. X., Paliwal S., Stroumpoulis D. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol. Surg.* 2013; 39 (12): 1758–66.
7. Gubanov E. I., Starovatova A., Rodina M. Yu. 12-months effects of stabilized hyaluronic acid gel compared with saline for rejuvenation of aging hands. *J. Drugs Dermatol.* 2015; 14 (3): 288–98.
8. Karpova I., Karlyshev V. A. *Contour injection plastic of soft tissues. The system optimization.* Moscow: BINOM; 2016 (in Russian).
9. Privalova E. G., Gubanov E. I., Vasiliev Yu., Davydov D. V. Role of ultrasound high resolution in the diagnosis of complications contouring the face. *Metamorphosis. Russian Journal (Metamorfozy).* 2017; (18): 28–33 (in Russian).

Сведения об авторах

Юсова Жанна Юрьевна, д.м.н., врач-дерматовенеролог, косметолог, физиотерапевт, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии.
E-mail: zyusova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6452-2914

Баранова Елена Леонтьевна, врач-дерматолог, косметолог, физиотерапевт, соискатель ученой степени к.м.н. кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики.
E-mail: baranova@premium-a.ru. ORCID: 0000-0002-6807-3850

Демидион Диана Витальевна, врач-дерматолог, косметолог, физиотерапевт, соискатель ученой степени к.м.н. кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики.
E-mail: diana@premium-a.ru. ORCID: 0000-0002-5901-4250

Ахмедбаева Инга Александровна, врач-дерматолог, косметолог, физиотерапевт, соискатель ученой степени к.м.н. кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики.
E-mail: ingapm@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0641-8232

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. E-mail: kruglovals@mail.ru.
eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

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

Автор для переписки: Юсова Жанна Юрьевна. E-mail: zyusova@mail.ru

About authors

Yusova Zhanna Yu., DM Sci (habil.), dermatovenerologist, cosmetologist, physiotherapist, prof. at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology.
E-mail: zyusova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6452-2914

Baranova Elena L., dermatologist, cosmetologist, physiotherapist, candidate for PhD Med degree at Dept of Physical and Rehabilitation Medicine with a course of clinical psychology and pedagogy. E-mail: baranova@premium-a.ru.
ORCID: 0000-0002-6807-3850

Demidion Diana V., dermatologist, cosmetologist, physiotherapist, candidate for PhD Med degree at Dept of Physical and Rehabilitation Medicine with a course of clinical psychology and pedagogy. E-mail: diana@premium-a.ru.
ORCID: 0000-0002-5901-4250

Akhmedbaeva Inga A., dermatologist, cosmetologist, physiotherapist, candidate for PhD Med degree at Dept of Physical and Rehabilitation Medicine with a course of clinical psychology and pedagogy. E-mail: ingapm@yandex.ru.
ORCID: 0000-0003-0641-8232

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: kruglovals@mail.ru.
eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

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

Corresponding author: Yusova Zhanna Yu. E-mail: zyusova@mail.ru

Для цитирования: Юсова Ж.Ю., Баранова Е.Л., Демидион Д.В., Ахмедбаева И.А., Круглова Л.С. Дермальная интеграция филлеров на основе гиалуроновой кислоты: наблюдение в условиях реальной клинической практики. Медицинский алфавит. 2022; (8): 107–111. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-107-111>.

For citation: Yusova J. Yu., Baranova E. L., Demidion D. V., Akhmedbaeva I. A., Kruglova L. S. Dermal integration of hyaluronic acid fillers: observation in real clinical practice. Medical alphabet. 2022; (8): 107–111. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-107-111>.

DOI: 10.33667/2078-5631-2022-8-111-114

Фракционный фототермолиз – актуальная технология для регенерации кожных покровов

Е. К. Кузнецова², Ю. В. Кудревич¹, О. Р. Зиганшин¹, И. И. Долгушин¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург

РЕЗЮМЕ

Применение лазеров во врачебной косметологии на сегодняшний день широко распространено. Эффекты от лазерных методик являются выраженными и стойкими. Известно, что после процедур усиливается микроциркуляция кожи, стимулируется обновление кератиноцитов, фибробластов, но мало информации о молекулярной основе действия абляционных лазеров, о механизмах, лежащих в основе формирования новых тканей (различных типов коллагенов, ламинина, сосудов микроциркуляторного русла).

Цель исследования. Формирование детального понимания механизмов, лежащих в основе регенераторных процессов кожи после абляционного лазерного воздействия.

Результаты. После абляционного лазерного воздействия значительно увеличивается количество интерлейкина-1α, что приводит к стимуляции образования коллагенов I и III типа, ламинина. Происходит увеличение сосудистого, фибробластного фактора роста, что также способствует стимуляции пролиферации фибробластов, усилению ее кровоснабжения.

Выводы. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что фракционные фототермолиз способствует улучшению упруго-эластичных свойств кожи, усилению трофики кожи и активации метаболизма кожного покрова. Пролонгация эффектов от однократной процедуры обусловлена активацией и стимуляцией собственных регенераторных ресурсов кожных покровов, что способствует увеличению собственных фибробластов, коллагенов, сосудов микроциркуляторного русла, клеток эпидермиса и дермы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лазер, коллаген, факторы роста, интерлейкин-1α.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fractional photothermolysis as up-to-date technology for skin regeneration

Е. К. Kuznetsova², Y. V. Kudrevich¹, O. R. Ziganshin¹, I. I. Dolgushin¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

SUMMARY

The use of lasers in medical cosmetology today is widespread. The effects of laser techniques are pronounced and persistent. It is known that skin microcirculation increases after the procedures, renewal of keratinocytes and fibroblasts is stimulated, but there is little information about the molecular basis of the action of ablative lasers, about the mechanisms underlying the formation of new tissues (various types of collagens, laminin, vessels of the microvasculature).

Purpose of the study. Formation of a detailed understanding of the mechanisms underlying the regenerative processes of the skin after ablative laser exposure.

Results. After ablative laser exposure, the amount of interleukin-1a significantly increases, which leads to stimulation of the formation of type I and III collagens, laminin. There is an increase in vascular, fibroblast growth factor, which also helps to stimulate the proliferation of fibroblasts, increase its blood supply.

Conclusions. Based on the data obtained, it can be concluded that fractional photothermolysis improves the elastic properties of the skin, enhances skin trophism and activates the metabolism of the skin. The prolongation of the effects of a single procedure is due to the activation and stimulation of the skin's own regenerative resources, which contributes to an increase in its own fibroblasts, collagens, vessels of the microvasculature, cells of the epidermis and dermis.

KEY WORDS: laser, collagen, growth factors, interleukin-1a.

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

Введение

В косметологической врачебной практике аппаратные методы омоложения покровных тканей используются очень активно. Лазерные технологии, несомненно, являются одними из самых востребованных и эффективных методов, применяющихся в настоящее время с целью коррекции возрастных изменений кожи, так как результаты от лазерного воздействия являются выраженными и стойкими [1, 2, 3, 4]. Целью метода является восстановление белкового каркаса дермы без истощения естественных ресурсов клеток [5]. В отличие от инъекционных методик (мезотерапия, биоревитализация, контурная пластика, коррекция объема тканей, ботулинотерапия), которые являются методами позитивной стимуляции, абляционные лазеры относятся к методам негативной стимуляции или деструктивным (разрушающим) методам, действие которых основано на стимуляции обновления кожи через контролируемое повреждение, при котором запускается репаративная регенерация, то есть организму необходимо строить новые структурные элементы кожи взамен поврежденных [6]. Известно, что в результате лазерного абляционного воздействия активируется микроциркуляция дермы, повышается степень ее гидратации, стимулируется пролиферация клеточных и соединительно-тканых элементов кожи и местный иммунитет. В результате проведения процедуры формируется не только оптическое выравнивание поверхности кожи, но и оказывается терапевтическое воздействие на кожу, в том числе путем активации процессов обновления клеток эпидермиса. Следует, однако, отметить, что информации о молекулярной основе действия абляционных лазеров, о механизмах, лежащих в основе формирования новых тканей, имеется пока недостаточно.

В этой связи целью нашей работы был анализ механизмов, лежащих в основе регенераторных процессов кожи после абляционного лазерного воздействия.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 23 здоровые женщины от 42 до 55 лет. Всем пациенткам была проведена однократная процедура фракционного фототермолиза кожи лица и правой заушной области с помощью эрбиевого абляционного лазера. До процедуры у всех женщин методом punch-биопсии забирался фрагмент кожи правой заушной

области в проекции сосцевидного отростка. Фрагменты кожи помещали в 10%-ный нейтральный забуференный формалин, через 48 часов промывали проточной водой и перекладывали в заранее маркированные гистологические кассеты. Затем материал заливали в парафиновые блоки, из которых изготавливали гистологические плоскопараллельные срезы толщиной 2–3 мкм на микротоме. Срезы монтировали на предметные стекла и высушивали в термостате в течение 12 часов при температуре 40 °C. После депарафинизации и ингибирования эндогенной пероксидазы на стекла наносили первичные мышиные моноклональные антитела. Для визуализации использовали DAB substrate + DAB Chromogen. После срезы исследовали под микроскопом, фотографировали и вычисляли оптическую плотность определяемого вещества, используя пиксельный метод обработки оцифрованных полноцветных изображений для измерения интенсивности реакции при гистохимических и иммуногистохимических исследованиях. Определяли содержание коллагена I и III типа, ламинина в эпидермисе и дерме, фибробластного фактора роста (FGF) в дерме, эпидермального фактора роста (EGF) в эпидермисе, сосудистый фактор роста (VEGF) в дерме, трансформирующий фактор роста (TGF) в дерме, а также объемную плотность интерлейкина-1a (ИЛ-1a) в эпидермисе и дерме, интерлейкина-4 (ИЛ-4). Через 2 месяца после процедуры повторно проводился забор фрагмента кожи правой заушной области и проводилось исследование количества тех же показателей, что и до процедуры. Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета прикладных программ Statistica 23.0. Так как, согласно критерию Колмогорова – Смирнова, распределение выборки не было симметричным, использовались непараметрические критерии и вычислялись медиана, мода, 25-й и 75-й квартили.

Результаты и обсуждение

После процедуры лазерного фототермолиза значительно увеличивалось количество коллагенов I и III типа. Изменения были статистически значимыми. Количество ламинина, основного белка базальной мембраны, в эпидермисе и дерме также имело значительную степень увеличения. Увеличение количества коллагенов, ламинина свидетельствует об увеличении плотности кожи, ее упругости и эластичности.

Таблица

Изменение параметров качества кожи при воздействии фракционного фототермолиза

	Статистические показатели	Показатели качества кожи до процедуры, n = 23	Показатели качества кожи после лазерного воздействия, n = 21	Статистическая значимость изменений показателей
Коллаген I типа в дерме, об. %	Me	25,30	29,80	p < 0,01
	Mo	28,70	15,80	
	25/75 квартили	23,50 / 28,80	19,00 / 34,20	
Коллаген III в дерме, об%	Me	27,20	32,30	p < 0,05
	Mo	17,70	16,50	
	25 / 75 квартили	27,90 / 38,10	19,90 / 44,20	
Ламинин в эпидермисе, об%	Me	11,40	14,12	p < 0,05
	Mo	9,06	9,42	
	25 / 75 квартили	12,30 / 16,20	12,60 / 16,80	
Ламинин в дерме, об%	Me	1,97	2,83	p < 0,05
	Mo	0,96	1,37	
	25 / 75 квартили	1,60 / 3,11	2,14 / 3,43	
FGF в дерме, об%	Me	0,47	0,54	p < 0,01
	Mo	0,24	0,40	
	25 / 75 квартили	0,33 / 0,56	0,34 / 0,66	
EGF в эпидермисе, об%	Me	22,79	24,26	p < 0,01
	Mo	16,30	17,20	
	25 / 75 квартили	19,40 / 25,70	20,40 / 28,05	
VEGF в дерме, об%	Me	1,34	1,41	p < 0,01
	Mo	0,52	0,58	
	25 / 75 квартили	0,31 / 2,05	0,97 / 1,99	
IL-1a в эпидермисе, об%	Me	12,33	13,90	p < 0,05
	Mo	10,00	5,30	
	25 / 75 квартили	11,10 / 14,20	11,65 / 15,63	
IL-1a в дерме, об%	Me	2,80	3,42	p < 0,05
	Mo	1,05	0,65	
	25 / 75 квартили	2,05 / 3,42	2,51 / 4,26	

Примечание: Me – медиана, Mo – мода, об. % – объемная плотность исследуемого показателя в коже.

С возрастом эти показатели снижаются, что является одной из причин появления морщин, дряблости кожных покровов, замедленного разглаживания кожи, собранной в складку, то есть снижение упруго-эластичных свойств кожи. После процедуры фракционного фототермолиза количество компонентов, которые обеспечивают упругость и эластичность кожи, а также прочность дермо-эпидермального соединения, значительно возрастали, что дает основание говорить о положительном влиянии этого метода на качество кожи.

Количество коллагенов в коже тесно связано с количеством и функцией фибробластов дермы, так как именно эти клетки синтезируют коллаген. Увеличение количества коллагенов после процедуры сопровождалось увеличением количества фактора роста фибробластов (FGF) что обуславливает пролонгацию эффектов от процедуры лазерного фракционного фототермолиза.

Также фракционный фототермолиз способствует улучшению метаболизма кожи за счет увеличения количества сосудов микроциркуляторного русла и притекаемой крови. Об этом говорит рост количества фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Нами также было обнаружено значительное увеличение интерлейкина-1a (ИЛ-1a) как в эпидермисе, так и в дерме. Этот цитокин является провоспалительным цитокином, способствует активации Т-лимфоцитов, участвует в процессах повышения температуры при воспалении. Но ИЛ-1a

является еще и основным цитокином эпидермиса. Его постоянно производят в большом количестве кератиноциты. Он прямо влияет на пролиферацию кератиноцитов, стимулирует фибробласты дермы [7, 8, 9]. Благодаря действию ИЛ-1a фибробласты синтезируют факторы роста, которые, в свою очередь, стимулируют развитие клеток эпидермиса. Кроме того, под влиянием ИЛ-1a фибробласты синтезируют проколлаген I и III типа, которые являются предшественниками полноценных белков. Под действием ИЛ-1a фибробласты вырабатывают ингибитор конверсии проколлагена в коллаген (простагландин E2), коллагеназу и тканевый ингибитор коллагеназы. Таким образом ИЛ-1a напрямую влияет на синтез нового коллагена и деградацию старого [10].

Данные по исследуемым параметрам представлены в таблице.

Выводы

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что фракционный фототермолиз способствует улучшению упруго-эластичных свойств кожи, усилению трофики кожи и активации метаболизма кожных покровов. Пролонгация эффектов от однократной процедуры обусловлена активацией и стимуляцией собственных регенераторных ресурсов кожных покровов, что способствует увеличению собственных фибробластов, коллагенов, сосудов микроциркуляторного русла, клеток эпидермиса и дермы.

Список литературы / References

1. Васильева Е. С., Коновка Е. П., Орехова Э. М., Кончугова Т. В., Эктова Т. В. Коррекция морфоструктурных изменений кожи при старении с помощью комбинированной лазерной терапии. Доктор.Ру. 2014; 13 (101): 56–58. Vasileva E. S., Konovka E. P., Orekhova E. M., Konchugova T. V., Ektova T. V. Correction of morphostructural changes in the skin during aging using combined laser therapy. Doctor.Ru. 2014; 13 (101): 56–58.
2. Карабут М. М., Гладкова Н. Д., Фельдштейн Ф. И. Фракционный лазерный фототермолит в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор). Современные технологии в медицине. 2016; Т. 8 (2): 98–108. <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.2.14>. Karabut M. M., Gladkova N. D., Feldshtein F. I. Fractional laser photothermolysis in the treatment of skin defects: possibilities and effectiveness (review). Modern technologies in medicine. 2016; Т. 8 (2): 98–108.
3. Мантурова Н. Е., Брагина И. В. Современные возможности использования комбинированных лазерных технологий в коррекции инволютивных изменений мягких тканей лица. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018; 4: 178–182. Manturova N. E., Bragina I. V. Modern possibilities of using combined laser technologies in the correction of involutive changes in the soft tissues of the face. Kremlin Medicine Journal. 2018; 4: 178–182.
4. Beigvand H. H., Razzaghi M., Rostami-Nejad M., Rezaei-Tavirani M., Safari S., Rezaei-Tavirani M., Mansouri V., Heidari M. H. Assessment of Laser Effects on Skin Rejuvenation. Journal of Lasers in Medical Sciences. 2020; 11 (2): 212–219. <https://doi.org/10.22037/jlms.v11i2.28765>.
5. Смолякова С. А., Олисова О. Ю. Коррекция возрастных изменений кожи у женщин с помощью аминокислотного кластера. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18 (2): 50–57. Smolyakova S. A., Olssova O. U. Correction of age-related skin changes in women using an amino acid cluster. Russian journal of skin and venereal diseases. 2015; 18 (2): 50–57.
6. Эрнандес Е. И., Марголина А. А. Новая косметология. Основы современной косметологии. М.: ООО «ИД «Косметика и медицина», 2017. Hernandez E. I., Margolina A. A. New cosmetology. Fundamentals of modern cosmetology. M.: Publ. House 'Cosmetics and Medicine', 2017.
7. Maas-Szabowski N., Shmatoyodome A., Fusenig N. E. c-Jun and JunB antagonistically control cytokine-regulated mesenchymal-epidermal interaction in skin. J. Cell. Sci. 1999; 112 (12): 1843–53. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00178-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00178-1).
8. Maas-Szabowski N., Stark H. J., Fusenig N. E. Keratinocyte growth regulation in defined organotypic cultures through IL-1-induced keratinocyte growth factor expression in resting fibroblasts. J. Invest. Dermatol. 2000; 114 (6): 1075–84. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00987.x>.
9. Werner S., Smola H. Paracrine regulation of keratinocyte proliferation and differentiation. Trends Cell. Biol. 2001; 11 (4): 143–146. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(01\)01955-9](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(01)01955-9).
10. Postlethwaite A. E., Raghoebar R., Stricklin G. P., Poppleton H., Seyer J. M., Kang A. H. Modulation of fibroblast functions by interleukin 1: increased steady-state accumulation of type I procollagen messenger RNAs and stimulation of other functions but not chemotaxis by human recombinant interleukin 1 alpha and beta. J. Cell. Biol. 1988; 106 (2): 311–8. <https://doi.org/10.1083/jcb.106.2.311>.

Статья поступила / Received 28.03.22

Получена после рецензирования / Revised 05.04.22

Принята в печать / Accepted 12.04.22

Сведения об авторах

Кузнецова Евгения Константиновна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии². E-mail: estroukova@ya.ru. ORCID: 0000-0001-8670-2828

Кудревич Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии¹. E-mail: cyton@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8867-0775

Зиганшин Олег Раисович, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии¹. E-mail: ziganshin_oleg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5857-0319

Долгушин Илья Ильич, д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии¹. E-mail: dol-i@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0901-8042

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург

Автор для переписки: Кудревич Юлия Валерьевна. E-mail: cyton@mail.ru

About authors

Kuznetsova Evgenia K., PhD Med, assistant professor at Dept of Dermatovenereology². E-mail: estroukova@ya.ru. ORCID: 0000-0001-8670-2828

Kudrevich Yuliya V., PhD Med, assistant professor at Dept of Dermatovenereology¹. E-mail: cyton@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8867-0775

Ziganshin Oleg R., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology¹. E-mail: ziganshin_oleg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5857-0319

Dolgushin Ilya I., DM Sci (habil.), academician of RAS, honored scientist of the Russian Federation, professor at Dept of microbiology¹. E-mail: dol-i@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0901-8042

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author: Kudrevich Yuliya V. E-mail: cyton@mail.ru

For citation: Kuznetsova E. K., Kudrevich Y. V., Ziganshin O. R., Dolgushin I. I. Fractional photothermolysis as an up-to-date technology for skin regeneration. Medical alphabet. 2022; (8): 111–114. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-111-114>.



Подписка на журнал
2022 год



Медицинский
алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Дерматология»

Печатная версия – 700 руб., электронная версия любого журнала – 500 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Дерматология» (2 выпуска в год).

Цена: 1400 руб. (печатная версия) или 1000 руб. (электронная версия) в год.

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-zhurnal/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

INTERNATIONAL JOURNAL • f

**Вышел в свет первый номер
нового сетевого журнала на английском языке**

Научный журнал о новейших достижениях мировой медицины. Статьи содержат информацию об инновационных технологиях, проводимых исследованиях, достижениях в различных областях медицины.

Журнал призван объединить разные группы специалистов для повышения уровня научных знаний и улучшить обмен информацией.

Всем публикациям журнала присваивается код DOI международным регистрационным агентством Crossref.

Журнал входит в индекс научного цитирования» (РИНЦ), в открытом доступе в Электронной научной библиотеке (НЭБ)

https://www.elibrary.ru/title_about_new.asp?id=78850
www.cyberleninka.ru, а так же размещен в библиотеках и различных базах данных.

Журнал соответствует шифрам групп научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина; 3.2. Профилактическая медицина; 3.03. Медико-биологические науки.

Сайт журнала: www.ij-im.com

E-mail: journalimed@gmail.com

Приглашаем к сотрудничеству

• f INNOVATIVE MEDICINE

'International journal of innovative medicine' (IJIM)

The Scientific journal about the latest achievements of world medicine.

The articles contain information about innovative technologies, ongoing research, and achievements in various fields of medicine.

The journal aims to unite different groups of specialists to increase the level of scientific knowledge and improve the exchange of information.

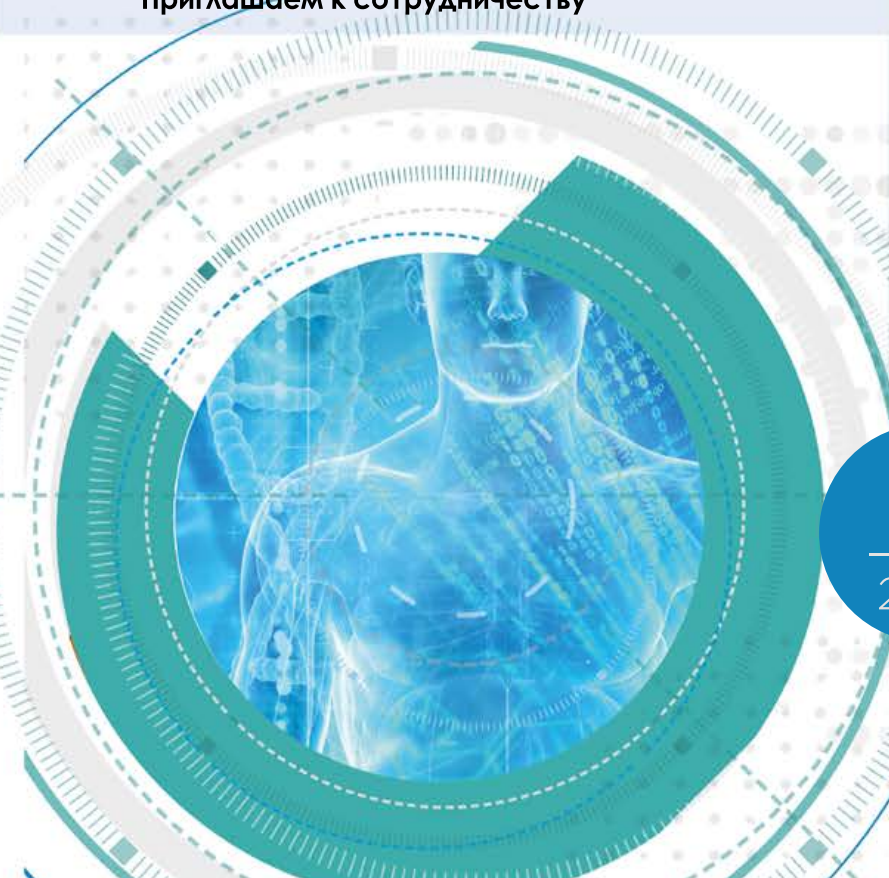
The journal is intended for large medical centers, for doctors of all specialties, health care organizers and researchers of medical and educational organizations.

Scientific editors and authors of the journal «International journal of innovative medicine» (IJIM) are leading specialists in their specialties.

The journal publishes original articles with the results of original and fundamental studies with clinical significance, modern analytical reviews, as well as materials of clinical cases.

Thematic issues of the journal are edited by leading experts in the field of medicine.

2
2022



Фебуксостат-С3

Средство для лечения подагры



80 мг №30



Скажи ПОДАГРЕ: **«НЕТ!»**

- ✓ обезболивающее
- ✓ противовоспалительное
- ✓ жаропонижающее

Эторикоксиб-С3

Значительное купирование боли, воспаления и увеличение подвижности в суставах



КОРОТКИЙ И ДЛИННЫЙ КУРС
при острой и хронической боли

60 мг №14
90 мг №7, 28

Северная
ЗВЕЗДА

Отпускается по рецепту.
Имеются противопоказания.