

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 27 / 2022



DERMATOLOGY

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

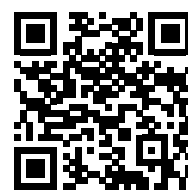
ДЕРМАТОЛОГИЯ (2)



Кожные
и венерические
болезни

Косметология

Ревматология



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

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.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 20.11.2022

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 7 Аппаратные методы лечения онихомикозов (обзор литературы)
М. И. Арабаджян, Р. Ю. Майоров
- 11 Применение физиотерапевтических методов в терапии вульгарных угрей
Н. В. Грязева, А. В. Тамразова, С. И. Суркичин, Л. С. Холупова
- 14 Инверсный псориаз и псориаз «трудных» локализаций: эффективность наталиума
Л. С. Круглова, Н. С. Руднева, А. Л. Бакулев, А. А. Хотко
- 21 Исследование экспрессии рецепторов PPAR γ у пациентов с акне
А. Н. Львов, Е. Е. Сидоренко
- 24 Микозы кожи: вопросы эффективной терапии
Л. С. Круглова, Р. Ю. Майоров
- 30 Лечение пустулезного псориаза с применением ингибитора ИЛ-17А секукинумаба
Н. С. Руднева, Э. В. Натарева, Л. С. Круглова
- 37 Новые подходы в терапии розacea с сочетанными фенотипами
Ю. И. Матушевская
- 41 Перiorальный дерматит: современные методы терапии
Л. С. Круглова, Л. А. Рубцова
- 45 Особенности течения ветряной оспы и иммунизация детей с врожденным буллезным эпидермолизом от вируса *Varicella zoster*: результаты ретроспективного и проспективного исследования
Э. И. Пильгуй, Н. Н. Мурашкин, С. Г. Макарова, М. Г. Галицкая, Д. С. Ясаков
- 50 Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом
М. А. Леонова, Н. Н. Мурашкин
- 57 Иммунизация детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вируса ветряной оспы: результаты проспективного исследования
Э. И. Пильгуй, Н. Н. Мурашкин, С. Г. Макарова, Д. С. Ясаков
- 61 Противовирусная терапия в профилактике осложненных косметологических процедур
Л. С. Круглова, С. Н. Гресь
- 67 Роль дерматокосметики в стратегии лечения пациентов с акне
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, Е. Д. Вербовая
- 73 Оценка эффективности косметологических процедур у женщин в постменопаузальном периоде
Ю. В. Кудревич, О. Р. Зиганшин, И. И. Долгушин
- 76 Лечение сосудистых новообразований неодимовым лазером в практике косметолога
С. И. Суркичин, Л. С. Холупова
- 79 Возможности микронидлинга в коррекции постакне
К. А. Новиков
- 81 Кератолит мелкоточечный – бактериальный имитатор микоза кожи стоп (клинические случаи и обзор литературы)
А. Б. Яковлев
- 85 Опыт применения ацитретина при генитальной форме склеротрофического лихена с поражением уретры у мужчины
А. В. Игнатовский
- 88 Обстоятельства, исключаящие уголовную ответственность медицинских работников
А. А. Тер-Овакмян, М. С. Круглова
- 90 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:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки),
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки),
- 14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки),
- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),

- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (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 А. С., Перверзина Н. О., Коваленко Ю. А. Противовирусная 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 Siniitska

Alfred 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 November 2022.
© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 7 Overview of hardware methods of treatment of onychomycosis (literature review)
M. I. Arabadzhyan, R. Yu. Mayorov
- 11 Use of physiotherapeutic methods in treatment of acne vulgaris
N. V. Gryazeva, A. V. Tamrazova, S. S. Surkichin, L. S. Kholupova
- 14 Inverse psoriasis and psoriasis of 'difficult' localizations: Effectiveness of netakimab
L. S. Kruglova, N. S. Rudneva, A. L. Bakulev, A. A. Hotko
- 21 Evaluation of PPAR γ expression in skin of acne patients
A. N. Lvov, E. E. Sidorenko
- 24 Mycoses of the skin: Issues of effective therapy
L. S. Kruglova, R. Yu. Mayorov
- 30 Pustular psoriasis treated with IL-17a antibody secukinumab
N. S. Rudneva, E. V. Natarova, L. S. Kruglova
- 37 Current issues in treatment of patients with combination of rosacea subtypes
Yu. I. Matushevskaya
- 41 Perioral dermatitis: Modern methods of therapy
L. S. Kruglova, L. A. Rubtsova
- 45 Features of course of chickenpox and immunization of children with congenital epidermolysis bullosa from Varicella zoster virus: Results of retrospective and prospective study
E. I. Pilguy, N. N. Murashkin, S. S. Makarova, M. G. Galiiskaya, D. S. Yasakov
- 50 State of sexual development in children with congenital epidermolysis bullosa
M. A. Leonova, N. N. Murashkin
- 57 Immunization of children with congenital epidermolysis bullosa against Varicella-zoster virus: results of prospective study
E. I. Pilguy, N. N. Murashkin, S. S. Makarova, D. S. Yasakov
- 61 Antiviral therapy in prevention of complications of cosmetic procedures
L. S. Kruglova, S. N. Gres
- 67 Role of dermatocosmetics in treatment strategy for acne patients
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, E. D. Verbovaya
- 73 Evaluation of effectiveness of cosmetic procedures in postmenopausal women
Y. V. Kudrevich, O. R. Ziganshin, I. I. Dolgushin
- 76 Treatment of vascular neoplasms with neodymium laser in practice of cosmetologist
S. I. Surkichin, L. S. Kholupova
- 79 Microneedling opportunities in acne and postacne treatment
K. A. Novikov
- 81 Keratolysis pitted: Bacterial mimic of mycosis of feet's skin (clinical cases and literature review)
A. B. Yakovlev
- 85 Experience of using acitretin in genital form of scleroatrophic lichen with urethral lesion in men
A. V. Ignatovsky
- 88 Circumstances excluding criminal liability of medical workers
A. A. Ter-Ovakimyan, M. S. Kruglova
- 90 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:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences),
- 14.03.09 Clinical immunology, allergology (Medical sciences)
- 01.14.13 Radiation diagnostics, radiation therapy (Medical sciences),
- 14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences),
- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

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

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

Главный редактор журнала

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)

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

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

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

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

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

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, 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 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!

Мы рады приветствовать вас на страницах очередного выпуска, посвященного актуальным вопросам дерматовенерологии и косметологии. Коллектив авторов и редакторов журнала постарался составить номер из интересных статей, которые позволят по-новому взглянуть на ряд дерматологических и косметологических проблем. В этом номере опубликованы результаты оригинальных исследований, аналитические статьи, обзоры литературы и описание уникальных клинических случаев.

Сегодня мы становимся свидетелями захватывающей эры развития нашей специальности за счет прогресса в области фармакологии, генетики, молекулярной биологии и компьютерных технологий. Каждый день в мире публикуются результаты оригинальных исследований и внедряются новые разработки в медицине, которые позволяют пересмотреть существующие методы диагностики и лечения дерматозов. Уникальность и необходимость периодических выпусков медицинских журналов со-

стоит в возможности оперативно публиковать последние новости науки, позволяя читателям идти в ногу с быстро меняющимся миром. Редакционная коллегия и коллектив авторов надеются, что выпуск этого журнала позволит врачам ознакомиться не только с новейшими достижениями в области дерматологии и косметологии, но и со способами оптимизации диагностики и терапии известных заболеваний и будет полезен в клинической практике, что позволит улучшить качество жизни пациентов.

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

Аппаратные методы лечения онихомикозов (обзор литературы)

М. И. Арабаджян, Р. Ю. Майоров

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Лечение грибковой инфекции ногтевых пластин сопряжено с рядом сложностей, таких как завышенные ожидания, низкая комплаентность пациента к длительной терапии, нерациональный подбор противогрибковых препаратов и, как следствие, развитие резистентности. На данный момент применяется большое количество аппаратных методов лечения онихомикоза, которые могут значительно ускорить выздоровление и повысить эффективность терапии.

Обсуждение. В статье описаны такие методы физиотерапевтического лечения грибковой инфекции ногтей, как лазерные технологии, низкотемпературная плазма, фотодинамическая терапия, ионофорез, ультразвук, ультратонотерапия. Часть из них способствуют непосредственно элиминации микотического агента из пораженных тканей, другие позволяют совершенствовать процесс введения противогрибковых препаратов в толщу ногтевой пластины и ногтевое ложе. Лазерные технологии позволяют комбинировать эти патогенетически значимые механизмы воздействия на заболевание, что значительно расширяет возможность их применения.

Заключение. На данный момент, несмотря на большое разнообразие методов и схем терапии онихомикозов, аппаратные методики являются перспективным полем для дальнейших исследований. Исходя из анализа отечественной и зарубежной литературы ни один метод не может быть признан универсальным и применяться как монотерапия. Однако комбинация медикаментозной терапии и аппаратных способов лечения может давать более успешные результаты как в плане терапевтической эффективности, так и в отношении противорецидивных ожиданий. Необходимо разрабатывать более четкие протоколы применения физиотерапевтических методик, чтобы повысить результативность ведения пациентов, страдающих поражением ногтевых пластин грибковой инфекцией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онихомикоз, лазер, низкотемпературная плазма, фотодинамическая терапия, ультратонотерапия, ионофорез, ультразвук.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Overview of hardware methods of treatment of onychomycosis (literature review)

M. I. Arabadzhyan, R. Yu. Mayorov

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Treatment of fungal infection of nail plates is associated with a number of difficulties, such as high expectations, low patient compliance to long-term therapy, irrational selection of antifungal drugs and, as a consequence, the development of resistance. Currently, there are many hardware methods of treating onychomycosis, which can significantly accelerate recovery and increase the effectiveness of therapy.

Discussion. The article describes such methods of physiotherapeutic treatment of fungal nail infection as laser technology, low-temperature plasma, photodynamic therapy, iontophoresis, ultrasound, ultrasonotherapy. Some of them contribute directly to the elimination of the mycotic agent from the affected tissues; others allow improving the process of introducing antifungal drugs into the thickness of the nail plate and nail bed. Laser technologies make it possible to combine these pathogenetically significant mechanisms of influence on the disease, which considerably expands the possibility of their use.

Conclusions. At the present, despite the wide variety of methods and treatment regimens for onychomycosis, hardware techniques are a promising field for further research. Based on the analysis of domestic and foreign literature, there is no method, which we can use as monotherapy. However, a combination of drug therapy and hardware methods of treatment can give successful results both in terms of therapeutic efficacy and in terms of anti-relapse expectations. It is necessary to develop precise protocols for the use of physiotherapeutic techniques in order to increase the effectiveness of the management of patients suffering from fungal infection of the nail plates.

KEYWORDS: onychomycosis, laser, low-temperature plasma, photodynamic therapy, ultrasonotherapy, iontophoresis, ultrasound.

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

Введение

Онихомикоз – это инфекционное заболевание ногтевых пластин, вызываемое грибковыми агентами (дерматофитами, недерматофитами, дрожжами). При данном заболевании могут быть поражены и ногтевая пластина, и матрикс, и ногтевое ложе. Патологический процесс может быть представлен изменением цвета и конфигурации, а также истончением ногтевой пластины, подногтевым гиперкератозом, онихолизисом [1, 2].

Лечение онихомикоза – долгий и кропотливый процесс, в котором должны одинаково активно принимать участие

как врач, так и пациент. Так как главной задачей в лечении является элиминация гриба, важно объяснить пациенту, что основной терапевтический эффект будет достигнут не ранее 12 месяцев в случае ногтей стопы и не ранее 6 месяцев в случае ногтей кисти, когда произойдет полная смена ногтевой пластины [3].

Помимо широко распространенных наружных и системных антимикотиков, в терапии онихомикоза также есть физиотерапевтические методы лечения. Стоит отметить, что они не заменяют противогрибковых препаратов, но мо-

гут значительно улучшить результаты лечения, закрепить процесс восстановления, а в некоторых случаях и ускорить рост здоровой ногтевой пластины.

Обсуждение

Лазерные технологии в лечении онихомикоза отметились в XX веке, когда в 1984 году Apfelberg начал использовать CO₂-лазер для воздействия на инфицированную микотическими агентами ногтевую пластину [4]. С этого момента начали применяться такие методы лазерного лечения онихомикоза, как длинноимпульсный Nd:YAG (твердотельный неодимовый лазер на алюмо-иттриевом гранате) лазер с длиной волны 1064 нм, короткоимпульсный Nd:YAG-лазер с длиной волны 1064 нм, CO₂-лазер и лазеры с длинами волн 870, 930, 1320, 1444 нм [5].

Грибы чрезвычайно чувствительны к температуре выше 50 °С, поэтому воздействие лазерного излучения обеспечивает противогрибковый эффект, развивающийся благодаря фототермической реакции мицелия – денатурации белковых структур. Выборочный фототермолит возникает из-за хромофоров (хитина, ксантомегнина, меланина) в составе клеточной стенки гриба. Важно, чтобы длительность лазерного импульса была и достаточно короткой в отношении времени тепловой релаксации грибковой мишени для обеспечения постепенного накопления тепла, и достаточно длинной, чтобы тепло могло рассеиваться в коже для предотвращения некроза тканей и болезненности [6]. Лечение онихомикоза CO₂-лазером происходит за счет вапоризации и разрушения непосредственной тканевой мишени, а также бактерицидного действия. Помимо вышеописанного, воздействие CO₂-лазера может усилить абсорбцию местных противогрибковых препаратов, тем самым повышая эффективность их применения. Побочные эффекты проявляются редко, чаще всего обусловлены нерационально подобранными параметрами. Дискомфорт во время процедуры для некоторых пациентов представляет болезненность средней интенсивности [7]. Nd:YAG-лазер имеет возможность генерировать длины волн 1064, 940, 1320, 1440 нм. Кроме того, неодимовый лазер на алюмоиттриевом гранате может быть модифицирован для работы в непрерывном, длинноимпульсном, Q-switched- (переключении добротности) и КТР- (титанилфосфат калия) режимах. Наиболее эффективно в лечении онихомикоза зарекомендовал себя 0,65 мс Nd:YAG-лазер с длиной волны 1064 нм благодаря более глубокой пенетрации тканей ногтевой пластины и воздействию на рост патогена в ногтевом ложе [8]. При применении комбинированной терапии Nd:YAG-лазером и топическим антимикотиком возможно добиться 87,5%-ной негативации лабораторных показателей после завершения курса лечения, а также приемлемого уровня комфорта процедуры и отсутствия значительных осложнений. Из побочных эффектов можно выделить болезненность (ощущение горячей точки или булавочного укола) и временное потемнение ногтевой пластины [9]. При применении диодного лазера, помимо фототермической реакции, сообщалось о неспецифическом эффекте прогревания тканей с последующим увеличением кровообращения за счет расширения сосудов,

стимуляции иммунологической реакции в лечении [10]. Возможно, приток крови к тканям увеличивается за счет выработки NO₂ и продукции свободных радикалов, что создает токсичную среду для грибковых структур [11]. Несмотря на возможную болезненность во время процедуры, использование анестетиков не рекомендуется из-за невозможности контроля глубины воздействия.

Er:YAG (эрбиевый лазер на алюмо-иттриевом гранате) лазер с длиной волны 2940 нм наносит незначительный сопутствующий ущерб ногтевой пластине, обладая при этом одной из лучших скоростей абляции. Эрбиевый лазер обладает высокой степенью аффинности к воде, за счет чего воздействует на ногтевую пластину путем вапоризации ткани. Таким образом, благодаря созданным эрбиевым лазером отверстиям практически на всю толщину ногтевой пластины можно добиться более глубокой пенетрации топических антимикотиков [12].

Использование лазера с двойной длины волны 870/930 нм показало высокую фунгицидную активность и клинические результаты, причем температура на поверхности ногтевой пластины не превышала 38 °С. Несмотря на физиологическую температуру в месте воздействия при проведении процедуры, побочными эффектами могут быть жар и (или) покалывание [13].

Фемтосекундный инфракрасный титан-сапфировый лазер с длиной волны 800 нм, поддерживающий длительность импульса 10⁻¹⁵ с, предположительно, разрушает прозрачные и полупрозрачные биологические структуры за счет того, что поглощение лазерной энергии происходит нелинейно, а тепловые и механические воздействия реализуются с минимальным потенциалом. В исследовании *in vitro* было показано, что существует достаточное терапевтическое окно, при котором рост грибов может быть полностью подавлен без ущерба для структуры ногтевой пластины [14].

Низкотемпературная плазма (НТП) является частично ионизированным газом, полученным при атмосферном давлении и имеющим температуру, близкую к температуре окружающей среды. Составом факела НТП являются заряженные частицы, нейтральные активные частицы (свободные радикалы и частицы в метастабильных состояниях), а также ультрафиолетовое излучение. Биологические эффекты низкотемпературной плазмы объясняются совместным гармоничным действием вышеописанных факторов, имеющих подпороговую концентрацию, которая, в свою очередь, не вызывает изменений в биологическом объекте.

Заряженные частицы в плазме действуют за счет кулоновских сил притяжения и отталкивания, убывающими с расстоянием довольно медленно. Благодаря этому на частицы довольно быстро воздействуют локальные изменения состояния. Также на плазму имеют сильное воздействие электрические и магнитные поля, вызывающие появление объемных зарядов и токов. Именно эти явления приводят к колебательным и волновым движениям [15].

Одним из первых было изучено важное свойство НТП инактивировать микроорганизмы широкого спектра, в том числе с высокой множественной антибиотикорезистент-

ностью, вирусы, грибы и споры. В ходе изучения НТП в отношении к различным штаммам микроорганизмов стало известно, что бактериальная клетка подвергается изменениям на различных клеточных уровнях – наружная клеточная мембрана, внутренняя клеточная мембрана, цитоплазматические белки, РНК, ДНК, что приводит к ее гибели. При изучении корреляции интенсивности НТП и типа воздействия на клетки было показано, что НТП низкой интенсивности (не более 0,2 Дж/см²) приводит к пролиферации клеток, НТП средней интенсивности (0,2–0,6 Дж/см²) не вызывает никаких изменений клеток млекопитающих, а НТП высокой интенсивности (более 0,6 Дж/см²) вызывает апоптотическую гибель клеток. Благодаря проведению большого количества доклинических исследований началась исследовательская работа в области применения НТП в дерматологии: ведение хронических (трофические) язв, в том числе инфицированных резистентными штаммами микроорганизмов; лечение дерматозов и инфекций кожи, онихомикоза [16].

Проводилось исследование воздействия НТП (98 % гелия, 2 % кислорода) на суспензию конидий *Trichophyton rubrum* с длительностью обработки 90, 120, 150 и 180 с. Рост культуры оценивали путем подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ). Сухой вес грибкового субстрата, биосинтез эргостерола и активность кератиназы проходили сравнительную оценку обработанного НТП *T. rubrum* и контрольной группы. Значительное ингибирование роста *T. rubrum* наблюдалось в 62–91 % случаев. НТП сильно подавил биосинтез грибкового эргостерола в 27–54 % случаев. Благодаря воздействию НТП в течение 120 с активность кератиназы была увеличена на 7,30–21,88 % [17].

В исследовании 2020 года Lux *et al.* сравнивалась эффективность применения НТП в комбинации с антимикотическими препаратами, НТП с механической обработкой ногтевых пластин и одиночная механическая обработка ногтевых пластин. Методики применялись на ногтевых пластинах, пораженных *T. rubrum* и *T. interdigitale*. По итогам исследования определено, что значительный эффект возымела синергия НТП с механической обработкой ногтевых пластин. При применении данного сочетания методов удалось добиться микологического излечения у 85,7 % пациентов. В случае применения механической обработки и НТП с применением антимикотических препаратов негативация лабораторных показателей не верифицировалась ни у одного из пациентов, а клинический эффект наблюдался в 50,0 и 36,4 % случаев соответственно [18].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – один из самых изученных методов терапии онихомикоза с использованием световых установок, который заключается в развитии фотохимической реакции ткани за счет инициирования действия фотосенсибилизатора (ФС) источником света с длиной волны, коррелятивной максимуму поглощения, применяемого ФС. В итоге из нетоксичного триплетного кислорода образуется синглетный кислород, который селективно разрушает патологические ткани и обладает токсичным действием в отношении бактерий и грибов [19]. При применении в качестве ФС 5-аминолевуленовой кис-

лоты была обнаружена фунгицидная активность в отношении *Candida albicans* (90 % снижения жизнеспособности) и *Trichophyton interdigitale* (79 % снижения жизнеспособности), из чего можно сделать вывод, что дерматофитные онихомикозы сложнее поддаются лечению с помощью ФДТ [20]. Стоит отметить, что из-за низкой степени абсорбции препаратов ногтевой пластиной, экспозиция ФС должна быть увеличена, а также следует предварительно уменьшить компактность ткани ногтя с помощью применения аппликаций мочевины или салициловой кислоты высоких концентраций (20–40 %) [21]. Для лечения онихомикоза необходимы 1–9 сеансов кратностью раз в неделю с излучением красного спектра (37 Дж/см²).

Ионофорез основан на применении электрического тока малой силы для воздействия на биологические мембраны посредством увеличения молекулярного транспорта. Эффект ионофореза реализуется за счет электромиграции и электроосмоса. Благодаря ионофорезу можно вводить противогрибковые препараты в более глубокие слои ногтевой пластины, создавать депо антимикотика в ткани ногтя и ожидать дальнейшей диффузии препарата в ногтевое ложе [22]. Электрод (плотность тока 100 мА/см²) с противогрибковым препаратом накладывают на ногтевую пластину на ночь (6–8 ч) 5 дней в неделю с продолжительностью 4 недели. Из побочных эффектов отмечались покалывание, местное раздражение и дискомфорт во время процедуры [23].

Ультратонотерапия – применение переменного тока надтональной частоты высокого напряжения и малой силы для улучшения пенетрации противогрибковых препаратов в ногтевую пластину. Этот метод является перспективным направлением в менеджменте онихомикоза. Ультратонотерапия проявляет, с одной стороны, фунгицидное и фунгистатическое действие за счет вырабатываемого озона, а с другой – микроциркуляторное и антигипоксическое действие, реализующееся благодаря тепловому эффекту [24]. В исследовании применения ультратонотерапии *in vivo* на трех пациентах были получены удовлетворительные результаты как микологической излеченности, так и улучшения внешнего вида ногтевой пластины [25].

Ультразвук (УЗ) в лечении онихомикоза используют для усиления доставки противогрибковых препаратов в толщу ногтевой пластины и ногтевое ложе. Этот эффект достигается благодаря образованию пор в барьере посредством расширения и сжатия пузырьков – кавитации и вызванному уменьшению ультразвуковых волн из-за их поглощения и рассеивания потоку [26]. В исследовании 2017 года Kline-Schoder *et al.* было показано, что такие высоты частот УЗ, как 800 кГц и 1 МГц, обеспечивают наибольшую диффузию лекарственного средства в ногтевую пластину. Для предотвращения повышения локальной температуры может быть эффективным использование УЗ в пульсирующем режиме, что требует дальнейших исследований в этой области [27].

Заключение

Как показывают практика и анализ литературы зарубежных и отечественных специалистов, лечение грибкового поражения ногтей – полидименсиональный процесс, требующий тщательно выверенного лечения. Успех курации пациентов с онихомикозами зависит от сочетания большого количества факторов: полиморбидность, комплаентность пациента к длительной терапии, соблюдение режима применения антимикотических препаратов, уменьшение воздействия экзогенных факторов, соблюдение правил личной гигиены, а также грамотное комбинирование лекарственного и физиотерапевтического лечения. С развитием аппаратных методов лечения, доступных для применения в отношении онихомикоза, перед современным врачом раскрывается целый арсенал возможных терапевтических путей. На данном этапе требуется доработка четких протоколов использования каждого физиотерапевтического метода для достижения максимальной эффективности терапии.

Список литературы / References

1. K. C. Leung A., M Lam J., Leong K.F., Hon K.L., Barankin B., A.M. Leung A., & H. C. Wong A. Onychomycosis: An updated review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2019; 13. <https://doi.org/10.2174/1872213x1366619102609>
2. Nenoff P., Ginter-Hanselmayer G., & Tietz H.-J. Onychomycose – ein update. *Der Hautarzt*. 2011; 63 (1), 30–38. <https://doi.org/10.1007/s00105-011-2251-5>
3. Тлиш М.М., Карташевская М.И., Кузнецова Т.Г., Ж.Ю. Наатыж, Е.Б. Поповская, Ф.А. Псавок, Н.Л. Сычева, П.С. Осмоловская, Н.В. Сорокина. Грибковые поражения ногтевого комплекса. Принципы терапии. Учебно-методическое пособие для последипломного образования. 2016. 48 с.
4. Tlish M.M., Kartashevskaya M.I., Kuznetsova T.G., Zh. Yu. Naatyzh, E.B. Popovskaya, F.A. Psavok, N.L. Sycheva, P.S. Osmolovskaya, N.V. Sorokin. Fungal lesions of the nail complex. Principles of therapy. Teaching aid for postgraduate education. 2016. 48 p.
5. Apfelberg DB, Rothermel E, Widfeldt A, et al. Preliminary report on use of carbon dioxide laser in podiatry. *J Am Podiatry Assoc* 1984; 74: 509–13. <https://doi.org/10.7547/87507315-74-10-509>
6. Ledon J.A., Savas J., Franca K., Chacon A., & Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: A systematic review. *Lasers in Medical Science*. 2012; 29 (2), 823–829. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1232-y>
7. Поткаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва. МДВ. 2018. 280 с.
8. Potkaev N.N., Kruglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. Moscow. MDV. 2018. 280 p.
9. Zhou B.R., Lu Y., Permatasari F., Huang H., Li J., Liu J., Zhang J.A., Luo D., Xu Y. The efficacy of fractional carbon dioxide (CO₂) laser combined with luliconazole 1% cream for the treatment of onychomycosis. *Medicine*. 2016; 95 (44), e5141. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005141>
10. Ledon J.A., Savas J., Franca K., Chacon A., & Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: A systematic review. *Lasers in Medical Science*. 2012; 29 (2), 823–829. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1232-y>
11. Hochman L.G. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd: YAG 1064-nm laser. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2011; 13 (1), 2–5. <https://doi.org/10.3109/14764172.2011.552616>
12. Weber G.C., Firouzi P., Baran A.M., Böke E., Schrupf H., Bühren B.A., Homey B., Gerber P.A. Treatment of onychomycosis using a 1064-nm diode laser with or without topical antifungal therapy: A single-center, retrospective analysis in 56 patients. *European Journal of Medical Research*. 2018; 23 (1). <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0340-y>
13. Francuzik W., Fritz K., & Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis – critical evaluation of methods and effectiveness. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016; 30 (6), 936–942. <https://doi.org/10.1111/jdv.13593>
14. Morais O.O. de, Costa I.M.C., Gomes C.M., Shinzato D.H., Ayres G.M.C. & Cardoso R.M. The use of the Er: YAG 2940nm laser associated with amorolfine lacquer in the treatment of onychomycosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013; 88 (5), 847–849. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131932>
15. Ledon J.A., Savas J., Franca K., Chacon A., & Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: A systematic review. *Lasers in Medical Science*. 2012; 29 (2), 823–829. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1232-y>
16. Manevitch Z., Lev D., Hochberg M., Palhan M., Lewis A., & Enk C.D. Direct Antifungal Effect of Femtosecond Laser on *Trichophyton rubrum* Onychomycosis. *Photochemistry and Photobiology*. 2010; 86 (2), 476–479. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2009.00672.x>
17. Янин С.Н. Лекции по основам физики плазмы. Часть I. Томский политехнический университет. Томск. Издательство Томского политехнического университета. 2012. 78 с.
18. Yanin S.N. Lectures on the fundamentals of plasma physics. Part I. Tomsk Polytechnic University. Tomsk. Tomsk Polytechnic University Publishing House, 2012. 78 p.
19. Короткий В.Н. Низкотемпературная атмосферная плазма в дерматологии. Клиническая дерматология и венерология. 2017; 16 (5): 4–11. <https://doi.org/10.17116/klinderma20171654-10>
20. Karafkiy V.N. Low-temperature atmospheric plasma in dermatology. *Clinical dermatology and venereology*. 2017; 16 (5): 4–11. <https://doi.org/10.17116/klinderma20171654-10>
21. Shapourzadeh A., Rahimi-Verki N., Atyabi S.-M., Shams-Ghafrakhi M., Jahanshahi Z., Irani S., & Razzaghi-Abyaneh M. Inhibitory effects of cold atmospheric plasma on the growth, ergosterol biosynthesis, and keratinase activity in *Trichophyton rubrum*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016; 608, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.07.012>
22. Lux J., Dobiáš R., Kuklová I., Litvik R., Scholtz V., Soušková H., Khun J., Mrázek J., Kantorová M., Jaworská P., Prejdová T., Šnupárková J., Hamal P., Julák J. Inactivation of Dermatophytes Causing Onychomycosis and Its Therapy Using Non-Thermal Plasma. *Journal of Fungi*. 2020; 6 (4), 214. <https://doi.org/10.3390/jof6040214>
23. Круглова Л.С., Суркин С.И., Грязева Н.В., Холупова Л.С. Фотодинамическая терапия в дерматологии и косметологии: руководство. Москва: ГОЭТАР-Медиа. 2020. 144 с. <https://doi.org/10.33029/9704-6026-9-FDT-2020-1-144>
24. Kruglova L.S., Surkin S.I., Gryazeva N.V., Kholupova L.S. Photodynamic therapy in dermatology and cosmetology: a guide. Moscow: GOETAR-Media. 2020. 144 p. <https://doi.org/10.33029/9704-6026-9-FDT-2020-1-144>
25. Donnelly R.F., McCarron P.A., Lightowler J.M., & Woolfson A.D. Bioadhesive patch-based delivery of 5-aminolevulinic acid to the nail for photodynamic therapy of onychomycosis. *Journal of Controlled Release*. 2005; 103 (2), 381–392. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.12.005>
26. Gilaberte Y., Aspiroz C., Martes MP, Alcalde V., Espinel-Ingroff A., Rezusta A. Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by nondermatophyte molds with methylaminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 (3): 669–671. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.06.008>
27. Delgado-Charro M.B. Iontophoretic drug delivery across the nail. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2011; 9 (1), 91–103. <https://doi.org/10.1517/17425247.2012.642364>
28. Amichai B., Nitzan B., Mosckovitz R., & Shemer A. Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study. *British Journal of Dermatology*. 2010; 162 (1), 46–50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09414.x>
29. Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Матисhev А.А. Механизмы действия и клиническая эффективность ультратонотерапии в комплексном лечении онихомикозов стоп. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020; 97 (3): 76–82. <https://doi.org/10.17116/curort20209703176>
30. Tlish M.M., Shavilova M.E., Matishev A.A. Mechanisms of action and clinical efficacy of ultratono therapy in the complex treatment of foot onychomycosis. *Issues of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture*. 2020; 97 (3): 76–82. <https://doi.org/10.17116/curort20209703176>
31. Silva J.L.M. da, Doimo G., & Faria D.P. Uso de ondas de alta frequência no tratamento de onicomicose: comunicação preliminar de três casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011; 86 (3), 598–600. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000300033>
32. Kline-Schoder A., Le Z., Sweeney L., & Zderic V. Optimization of Ultrasound-Mediated Drug Delivery for Treatment of Onychomycosis. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2019. <https://doi.org/10.7547/18-084>
33. Kline-Schoder A., Le Z., & Zderic V. Ultrasound-Enhanced Drug Delivery for Treatment of Onychomycosis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017; 37 (7), 1743–1752. <https://doi.org/10.1002/jum.14526>

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторах

Арабаджян Мария Игоревна, врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: arabadzhyan@bk.ru. ORCID: 0000-0001-7648-4310

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: Арабаджян Мария Игоревна. E-mail: arabadzhyan@bk.ru

About authors

Arabadzhyan Maria I., dermatovenereologist, post-graduate student of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: arabadzhyan@bk.ru. ORCID: 0000-0001-7648-4310

Mayorov Roman Yu., dermatovenereologist, post-graduate student of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0003-1911-6743

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: Arabadzhyan Maria I. E-mail: arabadzhyan@bk.ru

For citation: Arabadzhyan M.I., Mayorov R. Yu. Overview of hardware methods of treatment of onychomycosis [literature review]. *Medical alphabet*. 2022; (27): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-10>.



Применение физиотерапевтических методов в терапии вульгарных угрей

Н. В. Грязева, А. В. Тамразова, С. И. Суркичин, Л. С. Холупова

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Вульгарные угри – это хроническое воспалительное заболевание, которое не только снижает качество жизни пациентов, но и оставляет стойкие последствия в виде рубцов и гиперпигментаций. Ранняя и эффективная терапия акне – это основной метод профилактики в образовании рубцов. На сегодняшний день в терапии акне применяются как наружные медикаментозные средства, так и системные, однако развитие устойчивости к антибактериальным препаратам, наличие противопоказаний к лекарственным веществам, низкий комплаенс или неэффективность терапии подталкивают к поиску комбинированных способов лечения. Несмотря на то что физиотерапевтическим методам уделено мало внимания в отечественных и зарубежных рекомендациях, данные способы в составе комбинированной терапии сокращают длительность лечения акне, способствуют уменьшению выраженности рубцовых изменений и в конечном итоге приводят к более удовлетворительным косметическим результатам. В данной статье рассматриваются эффективность и безопасность наиболее популярных физиотерапевтических методов, таких как лазеротерапия, светотерапия и химический пилинг при лечении акне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вульгарные угри, акне, лазеры, IPL, ФДТ, пилинг.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of physiotherapeutic methods in treatment of acne vulgaris

N. V. Gryazeva, A. V. Tamrazova, S. S. Surkichin, L. S. Kholupova

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

SUMMARY

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease that not only reduces the quality of life of patients, but also leaves persistent consequences in the form of scars and hyperpigmentation. Early and effective acne treatment is the main method of prevention in scar formation. Today, both topical and systemic medications are used in the treatment of acne, but the development of resistance to antibacterial drugs, the presence of contraindications to drugs, low compliance or ineffectiveness of therapy are pushing for the search for combined treatments. Even though little attention is paid to physiotherapeutic methods in domestic and foreign recommendations, these methods as part of combination therapy reduce the duration of acne treatment, help reduce the severity of cicatricial changes, and ultimately lead to more satisfactory cosmetic results. This article discusses the efficacy and safety of the most popular physiotherapy methods such as laser therapy, light therapy and chemical peels in the treatment of acne.

KEYWORDS: acne vulgaris, lasers, IPL, PDT, peeling.

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

Введение

Вульгарные угри – это многофакторное хроническое воспалительное заболевание сальных желез, которое поражает до 85% молодых людей по всему миру и характеризуется развитием открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и узлов [1]. В основе развития акне лежат четыре основных звена патогенеза: фолликулярный гиперкератоз, усиленная продукция кожного сала, увеличение числа *Cutibacterium acnes* и воспаление [2].

Систематический обзор, проведенный в 2020 году D. Samuels и соавт., продемонстрировал, что акне может сопровождаться выраженным снижением качества жизни, социальной дизадаптацией, тревогой и депрессией [3]. Несмотря на то что отношение к своему заболеванию у пациентов бывает не связано со степенью тяжести вульгарных угрей и больше зависит от личных установок и факторов окружающего социума, большинство пациентов придерживаются мысли, что акне – это проходящий этап жизни, который нужно перерастить [4]. Подобной иллюзии не оставляют стойкие последствия акне, которые включают в себя рубцы и поствоспалительную гиперпигментацию. Именно поэтому современная терапия должна быть быстрой, комплексной и эффективной, направленной как на устранение симптомов основного заболевания, так и профилактику риска образования осложнений.

Современные методы терапии, согласно отечественным рекомендациям, включают наружные (бензоил пероксид, азелаиновая кислота, адапален и антибактериальные препараты в комбинациях) и системные средства (изотретиноин, антибактериальный и гормональные препараты) [5]. Как в отечественных, так и зарубежных клинических рекомендациях практически не уделяется внимание использованию физиотерапевтических методов в терапии акне, однако данные немедикаментозные методы служат альтернативным способом лечения акне в определенных клинических условиях: опасения по поводу устойчивости к антибактериальным препаратам, непереносимости и противопоказаниям к использованию топических и системных ретиноидов, резистивности к проводимой терапии или несоблюдение пациентом режима лечения [1, 5].

Традиционно световая терапия предназначалась для лечения рубцов, однако в последнее время все больше работ демонстрируют эффективность данного метода и в лечении самих вульгарных угрей. Методы световой терапии, которые, как считается, демонстрируют эффективность за счет снижения уровня *C. acnes* и нарушения выработки кожного сала, разнообразны и включают в себя как лазеры, так и другие источники света, работающие в диапазоне от инфракрасного до ультрафиолетового электромагнитного спектра.

Фракционный CO₂-лазер (длина волны 10600 нм)

Фракционный CO₂-лазер, используемый для абляционной шлифовки, на сегодняшний день успешно себя зарекомендовал в терапии фотостарения и рубцов постакне [6, 7]. Высокое содержание воды в мягких тканях делает их отличной мишенью для длины волны 10600 нм, а также обеспечивает определенную степень безопасности, предотвращая более глубокое проникновение при соответствующих параметрах [8]. Воздействие лазером приводит к фототермолизу сальных желез, гиперсекреция которых является одним из звеньев патогенеза акне [9]. В 2009 году S. Cho и соавт. провели исследование, в котором продемонстрировали клиническое улучшение акне после воздействия CO₂-лазера [10]. Позже стали появляться работы, демонстрирующие эффективное использование CO₂-лазера в комбинации с топическими ретиноидами, IPL и фракционным радиочастотным микронидлингом [11].

Эрбиевый лазер (длина волны 1550 нм)

Применение эрбиевого лазера в инфракрасном диапазоне вызывает фотохимическую деструкцию сальных желез, тем самым снижая секрецию сала, уменьшая размер пор, а также воздействует на существующие рубцы [12]. Во время процедуры образуются зоны микротермической обработки, при этом ткани, окружающие эту зону, сохраняют кератиноциты, необходимые для обновления эпидермиса, и фибробласты, необходимые для ремоделирования дермального коллагена, что является одним из наиболее привлекательных аспектов лазера [12, 13]. К преимуществам использования эрбиевого лазера также относятся короткий период восстановления и хорошая переносимость лечения. В исследовании Y. Liu и соавт. было продемонстрировано клиническое улучшение вульгарных угрей после четырех процедур использования эрбиевого лазера [14]. Среднее процентное снижение после курса терапии составило 67,7%, через год – 79,0% и через 2 года – 75,0%, что демонстрирует длительный эффект от данного вида лечения.

Неодимовый лазер (длины волн 1064 и 1320 нм)

Неодимовые лазеры также широко изучались в отношении рубцов постакне ввиду воздействия на структуры дермы, однако на сегодняшний день появляется все больше исследований, демонстрирующих положительные результаты при лечении Nd:YAG-лазером вульгарных угрей [15]. Неодимовый лазер влияет на выработку кожного сала посредством разрушения сальных желез, уменьшает фолликулярный гиперкератоз и подавляет выработку воспалительных цитокинов, таких как IL-8, матриксная металлопротеиназа-9, толл-подобный рецептор (TLR)-2, ядерный фактор каппа-B, фактор некроза опухоли α [16]. В исследовании J. Jung и соавт. было продемонстрировано, что уже после первого сеанса терапии неодимовым лазером (1064 нм) была снижена секреция кожного сала [17]. Более того, при иммуноокрашивании было обнаружено уменьшение IL-8, TLR-2 и NF- κ B на участках обработанной лазером кожи, что позволяет сделать предположение об уменьшении воспаления на уровне экспрессии генов. При сравнении терапии неодимовым лазером (1064 нм) и импульсным лазером на красителе (PDL) не было обнаружено статистически значимых различий, однако переносимость терапии была лучше у Nd:YAG-лазера [18]. Неодимовый лазер с длиной

волны 1320 нм обладает схожим воздействием на патогенез вульгарных угрей, однако некоторые исследования сообщают о неоднозначных результатах при монотерапии акне [19].

Импульсный лазер на красителе (PDL) (длины волн 585 и 595 нм)

Уменьшение воспалительных элементов при акне с помощью импульсного лазера на красителе достигается за счет воздействия на кровеносные сосуды кожи и повышения уровня трансформирующего фактора роста (TGF)- β , который, в свою очередь, подавляет пролиферацию кератиноцитов и уменьшает воспалительный процесс в очаге [20]. Несмотря на то что в сочетании с инфракрасными лазерами или химическими пилингами PDL демонстрирует многообещающие результаты, применение импульсного лазера на красителе в качестве монотерапии пока не было подтверждено [21–23].

Интенсивный импульсный свет (IPL)

Интенсивный импульсный свет оказывает двойное влияние на вульгарные угри: с одной стороны, снижает активность сальных желез, а с другой – запускает фотовозбуждение порфиринов с образованием активных форм кислорода и последующей гибелью *C. acnes* [24]. При проведении микроскопического исследования участков кожи, взятых до и после у пациентов с акне, получавших шесть сеансов IPL, было выявлено уменьшение плотности воспалительного инфильтрата и сокращение площади поверхности сальных желез [24]. Согласно метаанализу, проведенному L. Lu и соавт., относительная эффективность IPL для лечения невоспалительных форм акне существенно не отличалась от фотодинамической терапии (ФДТ), бензоил пероксида и раствора эритромицина, однако в терапии воспалительных форм интенсивный импульсный свет продемонстрировал меньшую эффективность по сравнению с другими методами [25]. Наилучшие результаты при терапии акне IPL демонстрирует при комбинации с другими видами лечения (адапален 0,1%, бензоил пероксид 5,0% или изотретиноин) [26]. Комбинированная терапия с использованием интенсивного импульсного света и перорального приема изотретиноина в дозе 0,50–0,75 мг в сутки через 12 недель терапии продемонстрировала большую (на 55,2%) эффективность в снижении количества воспалительных элементов, чем монотерапия изотретиноином (на 27,2%) [27].

Фотодинамическая терапия (ФДТ)

Из всех физиотерапевтических методов наибольшее количество исследований касается использования ФДТ при акне [1]. Фотодинамическая терапия осуществляется посредством нанесения аминолевулиновой кислоты (АЛК), метиламинолевулиновой кислоты (МАЛ) или других фотосенсибилизирующих средств для усиления эффекта последующей световой или лазерной терапии. Аминолевулиновая кислота поглощается эпителиальными клетками и превращается в протопорфирин IX, накапливаясь как в эпителии, так и в сальных железах [28]. Воздействие света после обработки кожи АЛК приводит к фотоактивации протопорфирина IX и последующему повреждению клеток. ФДТ также генерирует активные формы кислорода, которые повреждают сальные железы и уменьшают количество бактерий, тем самым воздействуя одновременно на два звена патогенеза акне. После применения фотодина-

мической терапии отмечается снижение маркеров воспаления, таких как TLR-2 и TLR-4 в сальных железах и эпидермисе [29]. Метаанализ, проведенный Х. Tang и соавт., который включил 13 РКИ с участием 701 пациента, установил, что ФДТ демонстрирует эффективность в терапии вульгарных акне средней и тяжелой степени [30].

Химический пилинг

Химический пилинг – это интенсивное отшелушивание рогового слоя эпидермиса, при котором используются химические вещества, такие как гликолевая кислота или салициловая кислота. Гликолевая кислота уменьшает гиперкератинизацию, снижая сцепление корнеоцитов при низких концентрациях. Проведенные исследования демонстрируют, что химический пилинг с гликолевой кислотой эффективен при лечении легких и среднетяжелых форм вульгарных угрей. Салициловая кислота является липофильным агентом, который также снижает сцепление корнеоцитов и способствует десквамации, особенно липофильных верхних слоев рогового слоя. Считается, что липофильность салициловой кислоты обеспечивает лучшее проникновение в сальные железы. Не менее важным является влияние салициловой кислоты на метаболизм арахидоновой кислоты, отвечающей за выработку провоспалительных цитокинов, что в итоге отражается в более успешных результатах в терапии вульгарных угрей легкой и средней степени.

Заключение

Терапия вульгарных акне до сих пор остается актуальной проблемой. Выраженный косметический дефект, снижение качества жизни и вероятность развития симптомокомплекса поставке подталкивают к поиску наиболее действенных методов терапии. Физиотерапевтические методы могут быть дополнением, а в определенных случаях – и единственным видом терапии вульгарных угрей. Понимание, а также применение дополнительных стратегий в терапии акне предоставляют возможность подобрать эффективный индивидуальный план лечения при различных обстоятельствах, что в итоге улучшит результаты лечения.

Список литературы / References

1. Zenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., Berson D.S. et. al (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74 (5), 945–73. e33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
2. Hazarika N. (2021). Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *The Journal of Dermatological Treatment*, 32 (3), 277–285. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1654075>
3. Samuels D.V., Rosenthal R., Lin R., Chaudhari S., Natsuaki M.N. (2020). Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83 (2), 532–541. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.040>
4. Тамразова О.Б. Акне. Мифы и реальность. О.Б. Тамразова, А.В. Тамразова. Практика педиатра. 2021. № 4. С. 51–56. EDN XGXIIV. Tamrazova O.B. Acne. Myths and reality. ABOUT. Tamrazova, A.V. Tamrazova. Pediatric Practice. 2021. No. 4. P. 51–56. EDN XGXIIV.

Сведения об авторах

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

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

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

Холупова Людмила Сергеевна, ассистент кафедры. E-mail: karsekals@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2781-4587

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

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

Для цитирования: Грязева Н.В., Тамразова А.В., Суркичин С.И., Холупова Л.С. Применение физиотерапевтических методов в терапии вульгарных угрей. Медицинский алфавит. 2022; (27): 11–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-11-13>.

5. 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.
6. Mu Y.Z., Jiang L., & Yang H. (2019). The efficacy of fractional ablative carbon dioxide laser combined with other therapies in acne scars. *Dermatologic Therapy*, 32(6), e13084. <https://doi.org/10.1111/dth.13084>
7. Zhang, D. D., Zhao, W. Y., Fang, Q. Q., Wang, Z. C., Wang, X. F., Zhang, M. X., Hu, Y. Y., Zheng, B., & Tan, W. Q. (2021). The efficacy of fractional CO₂ laser in acne scar treatment: A meta-analysis. *Dermatologic Therapy*, 33(1), e14539. <https://doi.org/10.1111/dth.14539>
8. Omi, T., & Numano, K. (2014). The Role of the CO₂ Laser and Fractional CO₂ Laser in Dermatology. *Laser Therapy*, 23 (1), 49–60. <https://doi.org/10.5978/islsm.14-RE-01>
9. Hanfash B. M., Bedi V. P., Chan K. F., & Zachary C. B. (2007). Ex vivo histological characterization of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers in Surgery and Medicine*, 39 (2), 87–95. <https://doi.org/10.1002/lsm.20405>
10. Cho S. B., Jung J. Y., Ryu D. J., Lee S. J., & Lee J. H. (2009). Effects of ablative 10,600-nm carbon dioxide fractional laser therapy on suppurative diseases of the skin: a case series of 12 patients. *Lasers in Surgery and Medicine*, 41 (8), 550–554. <https://doi.org/10.1002/lsm.20802>
11. Li M. K., Liu C., & Hsu J. (2021). The Use of Lasers and Light Devices in Acne Management: An Update. *American Journal of Clinical Dermatology*, 22 (6), 785–800. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00624-5>
12. Moneib H., Tawfik A. A., Youssef S. S., & Fawzy M. M. (2014). Randomized split-face controlled study to evaluate 1550-nm fractionated erbium glass laser for treatment of acne vulgaris – an image analysis evaluation. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 40 (11), 1191–1200. <https://doi.org/10.1097/DSS.000000000000167>
13. Dainichi T., Kawaguchi A., Ueda S., Tajiri R., Fumimori T., Kakuma T., & Hashimoto T. (2010). Skin tightening effect using fractional laser treatment: I. A randomized half-side pilot study on faces of patients with acne. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 36 (1), 66–70. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01353.x>
14. Liu Y., Zeng W., Hu D., Jha S., Ge Q., Geng S., Xiao S., Hu G., & Wang X. (2016). The long-term effect of 1550 nm erbium: Glass fractional laser in acne vulgaris. *Lasers in medical science*, 31 (3), 453–457. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1871-5>
15. Kesty K., & Goldberg D. J. (2020). 650 usec 1064-nm Nd: YAG laser treatment of acne: A double-blind randomized control study. *Journal of cosmetic dermatology*, 19 (9), 2295–2300. <https://doi.org/10.1111/jocd.13480>
16. Jung J. Y., Hong J. S., Ahn C. H., Yoon J. Y., Kwon H. H., & Suh D. H. (2012). Prospective randomized controlled clinical and histopathological study of acne vulgaris treated with dual mode of quasi-long pulse and Q-switched 1064-nm Nd: YAG laser assisted with a topically applied carbon suspension. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66 (4), 626–633. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.08.031>
17. Jung J. Y., Choi Y. S., Yoon M. Y., Min S. U., & Suh D. H. (2009). Comparison of a pulsed dye laser and a combined 585/1,064-nm laser in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 35 (8), 1181–1187. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34427.x>
18. Chalemsuwitwanan N., Rajirunsakool S., Kamanamol N., Kanokrunge S., & Udompataikul M. (2021). The comparative study of efficacy between 1064-nm long-pulsed Nd: YAG laser and 595-nm pulsed dye laser for the treatment of acne vulgaris. *Journal of cosmetic dermatology*, 20 (7), 2108–2115. <https://doi.org/10.1111/jocd.13832>
19. Oringer J. S., Kang S., Maier L., Johnson T. M., Sachs D. L., Karimipour D. J., Helfrich Y. R., Hamilton T., & Voorhees J. J. (2007). A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd: YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56 (3), 432–438. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.10.978>
20. Austin E., Geisler A. N., Nguyen J., Kohli I., Hamzavi I., Lim H. W., & Jagdeo J. (2021). Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84 (5), 1291–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.02.048>
21. Lekwittikarn R., Tempark T., Chatproedprai S., & Wanapun S. (2017). Randomized, controlled trial split-faced study of 595-nm pulsed dye laser in the treatment of acne vulgaris and acne erythema in adolescents and early adulthood. *International Journal of Dermatology*, 56 (8), 884–888. <https://doi.org/10.1111/ijd.13631>
22. Lekakh O., Mahoney A. M., Novice K., Kamalpour J., Sadehian A., Mondo D., Kalinick C., Guo R., Peterson A., & Tung R. (2015). Treatment of Acne Vulgaris with Salicylic Acid Chemical Peel and Pulsed Dye Laser: A Split Face, Rater-Blinded, Randomized Controlled Trial. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 6 (4), 167–170. <https://doi.org/10.1517/jlms.2015.13>
23. Kang A., Lyons A., Hermann J., & Moy R. (2019). Treatment of Moderate-to-severe Facial Acne Vulgaris with Solid-state Fractional 589/1,319-nm Laser. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 12 (3), 28–31.
24. Barakat M. T., Mofiah N. H., Elkhayat M. A., & Abdelhakim Z. A. (2017). Significant reduction of inflammation and sebaceous glands size in acne vulgaris lesions after intense pulsed light treatment. *Dermatologic Therapy*, 30 (1), 10.1111/dth.12418. <https://doi.org/10.1111/dth.12418>
25. Lu L., Shi M., & Chen Z. (2020). Efficacy of IPL therapy for the treatment of acne vulgaris: A meta-analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19 (10), 2596–2605. <https://doi.org/10.1111/jocd.13586>
26. Mokhtari F., Shajati A., Iraj F., Faghghi G., Sadat A. H., Sadehian G., & Adibi N. (2019). The effectiveness of adapalene 0.1% with intense pulsed light versus benzoyl peroxide 5% with intense pulsed light in the treatment of acne vulgaris: A comparative study. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 24, 101. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_398_19
27. Li Y., Zhu J., Zhang Y., Liu X., & Ye J. (2021). Isotretinoin plus 420 nm intense pulsed light versus isotretinoin alone for the treatment of acne vulgaris: a randomized, controlled study of efficacy, safety, and patient satisfaction in Chinese subjects. *Lasers in medical science*, 36 (3), 657–665. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03113-z>
28. Divaris D. X., Kennedy J. C., & Pottier R. H. (1990). Phototoxic damage to sebaceous glands and hair follicles of mice after systemic administration of 5-aminolevulinic acid correlates with localized protoporphyrin IX fluorescence. *The American journal of pathology*, 136 (4), 891–897.
29. Jeong E., Hong J. W., Min J. A., Lee D. W., Sohn M. Y., Lee W. J., Lee J. Y., & Park Y. M. (2011). Topical ALA-Photodynamic Therapy for Acne Can Induce Apoptosis of Sebocytes and Down-regulate TLR-2 and TLR-4 Expression. *Annals of dermatology*, 23 (1), 23–32. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.1.23>
30. Tang X., Li C., Ge S., Chen Z., & Lu L. (2020). Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of inflammatory acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19 (1), 10–21. <https://doi.org/10.1111/jocd.13197>

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

About authors

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

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

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

Kholupova Ludmila S., assistant lecturer at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: karsekals@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2781-4587

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

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

For citation: Gryazeva N. V., Tamrazova A. V., Surkichin S. S., Kholupova L. S. Use of physiotherapeutic methods in treatment of acne vulgaris. *Medical alphabet*. 2022; (27): 11–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-11-13>.



Инверсный псориаз и псориаз «трудных» локализаций: эффективность нетакимаба

А. С. Круглова¹, Н. С. Руднева^{2,3}, А. Л. Бакулев¹, А. А. Хотко⁴

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

⁴ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

РЕЮМЕ

Введение. Препарат нетакимаб относится к группе блокаторов ИЛ-17А и показал высокую эффективность в отношении всех клинических симптомов вульгарного псориаза, по данным клинических исследований и реальной клинической практики. В то же время данные об эффективности нетакимаба при инверсном псориазе, псориазе «трудных» локализаций носят единичный характер, при этом данные фенотипы, как правило протекают торпидно и постоянно рецидивируют, что позволяет относить их к тяжелым формам и рассматривать назначение генно-инженерных препаратов в первую линию системного лечения.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 68 пациентов с различными локализациями вульгарного псориаза (волосистая часть головы, ладони и подошвы), псориатической ониходистрофией и инверсным псориазом. Вульгарный псориаз с поражением волосистой части головы отмечался у 28 (41,2%) пациентов, с поражением ладоней и подошв – у 24 (35,3%). Инверсный псориаз был диагностирован у 37 (54,4%) пациентов. Псориатическая ониходистрофия наблюдалась у 44 (64,7%) пациентов и сочеталась как с вульгарным псориазом, так и инверсным. Всем пациентам был назначен нетакимаб.

Результаты. В группе пациентов с инверсным псориазом у 81,1% пациентов через 12 недель удалось достичь sPGA 0 баллов. У 71,4% пациентов с псориазом волосистой части головы, у 75,0% с ладонно-подошвенным псориазом удалось достигнуть полного контроля над заболеванием – sPGA 0 баллов. Количество пациентов с NAPSI менее 5 баллов составило 70,5%.

Вывод. Представленные в статье данные подтверждают высокую эффективность нетакимаба в лечении псориаза волосистой части головы, ладонно-подошвенного псориаза, при инверсных формах и псориатической ониходистрофии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз трудных локализаций, инверсный псориаз, генно-инженерный препарат, ингибитор ИЛ-17, нетакимаб, эффективность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inverse psoriasis and psoriasis of 'difficult' localizations: Effectiveness of netakimab

L. S. Kruglova¹, N. S. Rudneva^{2,3}, A. L. Bakulev¹, A. A. Hotko⁴

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Tula, Russia

³Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

⁴Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Introduction. The drug netakimab belongs to the group of IL-17A blockers and has shown high efficacy against all clinical symptoms of psoriasis vulgaris according to clinical trials and real clinical practice. At the same time, data on the effectiveness of netakimab in inverse psoriasis, psoriasis of 'difficult' localizations are of a single nature, while these phenotypes, as a rule, proceed torpidly and constantly recur, which makes it possible to attribute them to severe forms and to consider the appointment of genetically engineered drugs in the first line of systemic treatment.

Material and methods. The study included 68 patients with various localizations of psoriasis vulgaris (scalp, palms and soles), psoriatic onychodystrophy and inverse psoriasis. Psoriasis vulgaris with lesions of the scalp was observed in 28 (41.2%) patients, with lesions of the palms and soles – in 24 (35.3%). Inverse psoriasis was diagnosed in 37 (54.4%) patients. Psoriatic onychodystrophy was observed in 44 (64.7%) patients and was combined with both psoriasis vulgaris and inverse psoriasis. All patients were prescribed netakimab.

Results. In the group of patients with inverse psoriasis, 81.1% of patients achieved sPGA scores of 0 after 12 weeks. In 71.4% of patients with psoriasis of the scalp, in 75% of patients with palmar-plantar psoriasis, it was possible to achieve complete control over the disease sPGA 0 points. The number of patients with NAPSI less than 5 points was 70.5%.

Conclusions. The data presented in the article confirm the high efficacy of netakimab in the treatment of scalp psoriasis, palmoplantar psoriasis, with inverse forms and psoriatic onychodystrophy.

KEYWORDS: psoriasis of difficult localizations, inverse psoriasis, genetically engineered drug, IL-17 inhibitor, netakimab, efficacy.

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

Актуальность исследования

Псориаз является управляемым цитокинами заболеванием. Установлено, что выраженная пролиферация Т-лимфоцитов предшествует повышенной пролиферации

кератиноцитов, однако последующая миграция Т-клеток из дермы в эпидермис связана с гиперпролиферацией кератиноцитов [1]. Ведущая роль иммунопосредованного

воспаления генетически детерминирована, определяет тяжесть течения и связь с псориатическим артритом, а возможно, и с коморбидной патологией [1].

Для псориаза характерно наличие мономорфной сыпи с первичным элементом – плоской воспалительной эпидермально-дермальной папулой, «излюбленная» локализация процесса – волосистая часть головы, разгибательные поверхности конечностей, поясница. При прогрессировании псориатического процесса папулы за счет периферического роста увеличиваются в размерах и сливаются в бляшки различных очертаний. На поверхности папул и бляшек отмечаются крупнопластинчатое шелушение, чешуйки серебристо-белого цвета. Так протекает вульгарный псориаз, однако у части пациентов элементы, располагаясь в нетипичных местах, приобретают нетипичную картину. Например, при инверсном псориазе, экссудативной или пустулезной форме. Причинами нетипичной локализации псориаза могут быть сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение и др.), а также нерационально проводимая терапия. Данные фенотипы псориаза, как правило, плохо реагируют на традиционными методами, имеют склонность к постоянному рецидивированию [Круглова Л. С., Бакулев А. Л., Коротаева Т. В., Лиля А. М., Переверзева Н. О. Псориаз. ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328 с.]. Основные клинические исследования в отношении изучения эффективности того или иного препарата касаются вульгарного псориаза, а данные по более редким фенотипам отсутствуют или носят единичный характер.

Исходя из собственного опыта можно отметить, что наибольшую трудность в плане выбора метода терапии как раз представляют «трудные» локализации вульгарного псориаза (волосистая часть головы, ладонно-подошвенная форма), псориатическая ониходистрофия и инверсный псориаз. Данные фенотипы псориаза сложно отнести к классическим тяжелым формам (когда PASI выше 10 баллов, BSA выше 10 баллов), однако локализация процесса (инверсные формы, видимые участки кожи), выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, несмотря на ограниченность процесса, диктуют необходимость рассматривать данные формы как тяжелые [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; 58 (5): 495–502].

Все чаще в научной литературе обсуждается вопрос возможности применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у таких пациентов, так как традиционная системная противовоспалительная терапия показывает умеренный эффект, а топическая терапия, как правило, недостаточно эффективна. Большую перспективу в отношении потенциальной эффективности при данных фенотипах псориаза имеют ингибиторы ИЛ-17А.

Псориатическая ониходистрофия: эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов из группы блокаторов ИЛ-17А

Псориатическая ониходистрофия может встречаться примерно у 10–82% пациентов с вульгарным псориазом.

Несмотря на небольшую долю площади поверхности тела, псориаз ногтей может быть причиной выраженного снижения качества жизни [1]. Псориаз ногтей трудно поддается лечению и часто рецидивирует, однако в реальной клинической практике изолированное поражение ногтевых пластин не является показанием для назначения ГИБП, как правило, учитывается данный симптом у пациентов с наличием поражений гладкой кожи или псориатическим артритом (ПсА) [2].

Эффективность бродалумаба для лечения псориаза ногтей оценивалась в трех исследованиях III фазы (AMAGINE-2/-3) [3]. Проводили оценку показателей у пациентов, получавших бродалумаб в дозе 210 мг каждые 2 недели в сравнении с устекинумабом в течение 52 недель лечения. Пациенты, получавшие бродалумаб, достигли большего улучшения среднего балла NAPSИ на 12-й неделе (43,7% по сравнению с 31,8%), 24-й неделе (76,9% по сравнению с 58,9%), 36-й неделе (82,4% по сравнению с 69,0%) и 52-й неделе (83,1% по сравнению с 75,0%).

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы оценивалось влияние иксекизумаба на псориаз ногтей (UNCOVER-3) [4]. На 12-й неделе пациенты в группе иксекизумаба достигли большего среднего улучшения NAPSИ (36,7% при Q4W и 35,2% при Q2W) по сравнению с этанерцептом (20,0%) и плацебо (–34,3%). Кроме того, у 19,7% в группе иксекизумаба Q4W и у 17,5% пациентов в группе иксекизумаба Q2W было достигнуто полное исчезновение признаков псориаза ногтей по сравнению с 10,2% при приеме этанерцепта и 4,3% плацебо ($p < 0,050$). Аналогичным образом в исследовании IXORA-R сравнивалась эффективность иксекизумаба и гуселькумаба [5]. Группа иксекизумаба достигла NAPSИ 100 к 24-й неделе (52,0%) по сравнению с группой гуселькумаба (31,0%) ($p < 0,007$).

В исследовании TRANSFIGURE пациенты с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени и псориазом ногтей были рандомизированы в группы секукинумаба 150 мг и секукинумаба 300 мг [6]. На 16-й неделе обе дозы секукинумаба продемонстрировали более выраженное улучшение по шкале NAPSИ (45,3% пациентов при приеме секукинумаба в дозе 300 мг и 37,9% – в дозе 150 мг) по сравнению с плацебо (10,8%) ($p < 0,001$). Эффективность лечения секукинумабом сохранялась до 132-й недели для обеих доз (73,3% при дозировке 300 мг и 63,6% при 150 мг) по сравнению с плацебо.

Эффективность наталиумаба в отношении псориатической ониходистрофии оценивалась в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы PLANETA, в нем было показано, что относительное изменение индекса NAPSИ к 12 неделе на фоне приема наталиумаба было 51,4% (Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Самцов А. В. Вестник дерматологии и венерологии. 2019-№ 2, С. 15–28). Среднее изменение балла NAPSИ по данным исследования PLANETA за 2 года – 20 баллов, что с учетом исходных значений свидетельствовало о значимом сокращении зоны поражения ногтевых пластин, вплоть до полного исчезновения признака (Бакулев А. Л., Самцов А. В., Соколовский Е. В. Вестник дерматологии и венерологии. 2022- № 2, С. 42–52). В реальной клинической практике также отмечается значитель-

ная динамика индекса NAPSИ на фоне приема нетакимаба. [Потекаев Н. Н., Жукова О. В., and Артемьева С. И. Успешное применение препарата нетакимаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориазической ониходистрофии. Медицинский совет.-2020-№ 12, С. 64–70.] Так по данным ряда авторов в группах, получавших нетакимаб, индекс NAPSИ составил 14,4 балла (минимум – 10, максимум – 22). Динамика индекса NAPSИ к 12-й неделе составила 65%. [Круглова Л. С., Хотко А. А., Помазанова М. Ю. Инновационный отечественный препарат – новая эра терапии больных псориазом. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(4):479–485.].

Таким образом, препараты генно-инженерной биологической терапии из группы блокаторов ИЛ-17А показывают высокую эффективность в отношении купирования клинических симптомов псориазической ониходистрофии, они также демонстрируют превосходную краткосрочную эффективность по сравнению с ингибиторами ИЛ-12/23 (например, устекинумаб), ингибиторами ИЛ-23 (например, гуселькумаб) и ингибиторами ФНО- α (например, этанерцепт).

Псориаз кожи волосистой части головы: эффективность и безопасность биологических препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17А

Вовлечение волосистой части головы происходит примерно у 80% пациентов с вульгарным псориазом, что делает его одним из наиболее часто поражаемых участков тела [7]. Псориаз кожи волосистой части головы может трудно поддаваться лечению в том числе по причине низкой доступности препарата в очаге поражения и недостаточного удобства использования наружных средств. Также поражения в данной локализации приводят к значительным психологическим нарушениям и социальным ограничениям [8]. Оптимизация терапии имеет решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов, их удовлетворенности от лечения и качества жизни. Недавние исследования показали, что генно-инженерные биологические препараты очень эффективны при лечении псориаза кожи головы и могут быть подходящим вариантом первой линии для данной категории пациентов [9].

По данным двух клинических исследований, бродалумаб по эффективности превосходил плацебо при лечении псориаза волосистой части головы [10, 11]. В фазе II рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [10] к 12-й неделе бродалумаб в дозах 140 и 210 мг приводил к значительно большему снижению PASI по сравнению с плацебо (140 мг: –73,8%; 210 мг: –94,5% по сравнению с плацебо [12,6%]; $p < 0,001$). Эти данные были подтверждены в плацебо-контролируемом исследовании AMAGINE-1 [11].

Секукинумаб продемонстрировал значительно лучшую эффективность по сравнению с плацебо в терапии псориаза волосистой части головы [12–14]. В рандомизированном двойном слепого плацебо-контролируемом клиническом исследовании пациенты с псориазом волосистой части головы средней и тяжелой степени были рандомизированы для получения секукинумаба в дозе 300 мг или плацебо в течение 20 недель [12]. На 12-й неделе пациенты, принимающие секукинумаб, достигли значительно более высоких показателей PASI 90, чем при приеме плацебо (52,9% по сравнению с 2,0% соответственно; $p < 0,001$). Лечение секукинумабом

также превосходило плацебо в достижении полного очищения кожи головы к 12-й неделе (35,3% против 0,0%; $p < 0,001$). В другом рандомизированном двойном слепого плацебо-контролируемом исследовании при приеме секукинумаба на 12-й неделе отмечалось большее по сравнению с плацебо уменьшение выраженности боли (–1,98 против 0,61), зуда (–4,07 против –0,04), шелушения (–5,76 против –0,95); $p < 0,001$ для всех [13]. Двухлетнее наблюдательное исследование, в котором оценивались реальные данные о применении секукинумаба при лечении псориаза волосистой части головы у 76 пациентов, показало, что согласно показателю оценочной шкалы врача sPGA улучшился на 98,7% после 16 недель лечения [14].

В целом пять клинических испытаний по оценке применения иксекизумаба в лечении псориаза волосистой части головы показали, что иксекизумаб обладает хорошей эффективностью и устойчивым ответом на терапию [15–17]. На 20-й неделе у пациентов, получавших иксекизумаб в дозах 25, 75 и 150 мг, средний процент снижения PASI был значительно выше по сравнению с плацебо (75,3, 83,7, 82,2 и 18,8% соответственно; $p < 0,010$). В трех клинических исследованиях III фазы UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3 было показано, что иксекизумаб превосходит этанерцепт и плацебо по эффективности [16].

Инверсный псориаз: эффективность и безопасность биологических препаратов из группы блокаторов ИЛ-17А

Примерно у 63% пациентов с псориазом развиваются поражения в области складок и паховой области [18]. Инверсный псориаз может проявляться нетипичными для псориаза признаками и может быть причиной большого количества психологических расстройств и сексуальных дисфункций, что приводит к выраженному ухудшению качества жизни. Согласно международным рекомендациям (International Psoriasis Council) пациентам с тяжелым и упорным инверсным псориазом рекомендовано лечение ГИБП даже при наличии единичных поражений гладкой кожи [19].

Иксекизумаб является единственным биологическим препаратом, который изучался в клинических испытаниях для лечения генитального псориаза. В клиническом исследовании изучали долгосрочную эффективность иксекизумаба в течение 52 недель [20]. Пациенты получали либо иксекизумаб в дозе 80 мг, либо плацебо до 12-й недели с переходом от плацебо к иксекизумабу в дозе 80 мг до 52-й недели. Большее количество пациентов в группе иксекизумаба достигли 0 или 1 балла по общей оценке врачом (sPGA) по сравнению с плацебо на 12-й неделе (73 и 8% соответственно; $p < 0,001$). 79% пациентов в перекрестной группе плацебо также продемонстрировали быстрое улучшение sPGA 0/1 на 52-й неделе получавших иксекизумаб.

В клинических наблюдениях было показано, что адалимумаб (блокатор ФНО- α) и устекинумаб (блокатор ИЛ12/23) могут использоваться при лечении инверсного псориаза. В одном наблюдении пациент получал адалимумаб по 40 мг каждые 2 недели в течение 90 дней и показал полную регрессию инверсного псориаза [21]. В другом наблюдении пациент получал устекинумаб по 45 мг каждые 4 недели в течение первого месяца, а затем – по 45 мг каждые 12 недель [22]. Пациент приостановил лечение устекинумабом после первой инъекции из-за побочного

явления в виде наружного отита с перфорацией барабанной перепонки, но впоследствии возобновил прием устекинумаба через 3 месяца и добился улучшений в виде снижения зуда, интенсивности эритемы и качества жизни.

Таким образом, для лечения инверсного псориаза рекомендуют чаще использовать препараты из группы блокаторов ИЛ-17А. В настоящее время иксекизумаб является единственным биологическим препаратом, для которого Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) указало инверсный псориаз в качестве показания для применения в инструкции к препарату.

Ладонно-подошвенный псориаз: эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов

Ладонно-подошвенный псориаз может поражать 11–39 % пациентов с бляшечным псориазом. Клинические испытания показали, что ГИБП эффективны и хорошо переносятся пациентами с обоими подтипами ладонно-подошвенного псориаза, гиперкератотического и пустулезного.

Эффективность иксекизумаба при лечении ладонно-подошвенного псориаза анализировали в рандомизированном клиническом исследовании UNCOVER [23]. На 12-й неделе улучшение по шкале PASI было больше в группе иксекизумаба (80,0 %) по сравнению с этанерцептом (53,0 %) и плацебо (28,1 %); $p < 0,050$.

В рандомизированном клиническом исследовании GESTURE 137 пациентов были рандомизированы для получения секукинумаба 300, 150 мг или плацебо при лечении ладонно-подошвенного псориаза [24]. Значительно больший процент в обеих группах дозировки секукинумаба достиг IGA 0/1 (33,3 % в схеме 300 мг, 22,1 % в схеме 150 мг) по сравнению с 1,5 % в группе плацебо; $p < 0,001$ и $0,002$ соответственно. Другое рандомизированное контролируемое исследование показало, что пациенты, получавшие секукинумаб в дозе 150 мг на 0-й, 1-й, 2-й и 4-й неделях, чаще достигали ответа IGA по сравнению с группой плацебо (54,3 % против 19,2 %; $p < 0,0005$) [36].

Таким образом, исследования показали, что ГИБП эффективны и безопасны для лечения ладонно-подошвенного псориаза. Адалimumаб, гуселькумаб, иксекизумаб и секукинумаб продемонстрировали более 80 % эффективности лечения гиперкератотического ладонно-подошвенного псориаза. Инфликсимаб обладает умеренной эффективностью при лечении пустулезного псориаза.

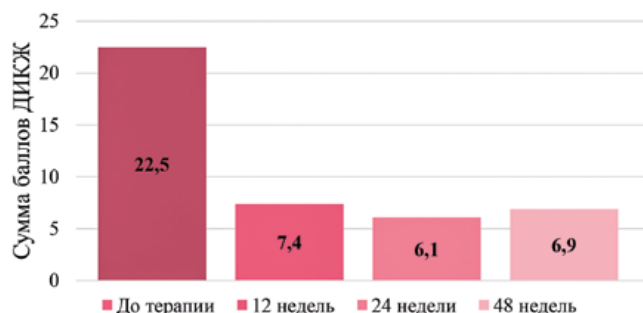


Рисунок 1. Динамика изменения индекса PASI (баллы) на фоне проводимой терапии в целом по группе пациентов.

Материал и методы

Для обобщения клинических данных по эффективности блокатора ИЛ-17А нетакимаба (Эфлейра) при инверсном псориазе, псориатической ониходистрофии, псориазе волосистой части головы, ладонно-подошвенном, в том числе пустулезном, мы объединили серии наблюдений из различных лечебных учреждений. В общей сложности под нашим наблюдением находилось 68 пациентов с различными локализациями вульгарного псориаза (волосистая часть головы, ладони и подошвы), псориатической ониходистрофией и инверсным псориазом. У части пациентов данные фенотипы сочетались. Из 68 пациентов – 36 (52,9 %) были женского пола и 32 (47,1 %) – мужского. Средний возраст составил $46,4 \pm 3,7$ года. Длительность заболевания составила $18,9 \pm 6,4$ года. Вульгарный псориаз с поражением волосистой части головы отмечался у 28 (41,2 %) пациентов, с поражением ладоней и подошв – у 24 (35,3 %). Инверсный псориаз был диагностирован у 37 (54,4 %) пациентов. Псориатическая ониходистрофия наблюдалась у 44 (64,7 %) пациентов и сочеталась как с вульгарным псориазом, так и с инверсным. Все пациенты в анамнезе получали различные виды системной (метотрексат, ацитретин), топической терапии (топические кортикостероиды, препараты кальципотриола, традиционные средства) или фототерапии (УФВ, ПУВА), при этом генно-инженерный препарат был назначен впервые (100 % пациентов – бионаивные).

С учетом тяжести процесса и неэффективности стандартной иммуносупрессивной терапии (или развития нежелательных явлений) пациентам был назначен генно-инженерный препарат нетакимаб (Эфлейра) по стандартной схеме: 120 мг в виде 2 подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата, каждая вводится раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.

Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим ИЛ-17А, находящийся непосредственно в тканях или крови и других биологических жидкостях. ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th17-лимфоцитов. В рамках врожденного иммунитета ИЛ-17А выполняет защитную роль. При псориазе патологическая активация Th17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17 стимулирует Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , факторов роста (G-CSF, GM-CSF) и различных хемокинов. Специфическая противовоспалительная активность



Рисунок 2. Динамика изменения индекса PASI (баллы) на фоне проводимой терапии в группе пациентов с инверсным псориазом.

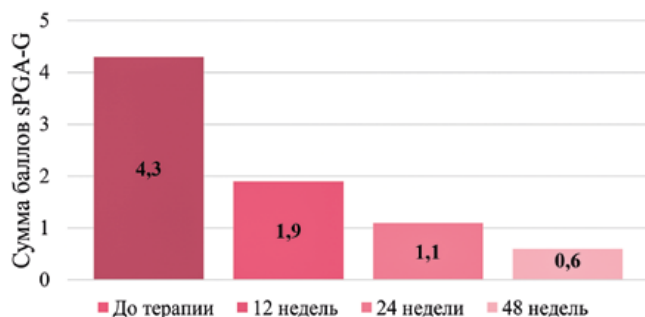


Рисунок 3. Динамика изменения индекса sPG (баллы) на фоне проводимой терапии в группе пациентов с инверсным псориазом.



Рисунок 5. Динамика изменения индекса sPGA (баллы) на фоне проводимой терапии в группе пациентов с псориазом волосистой части головы.



Рисунок 6. Эффективность наталимаба у пациентки с псориазом волосистой части головы (неделя 12).



Рисунок 7. Динамика изменения индекса sPGA (баллы) на фоне проводимой терапии в группе пациентов с ладонно-подошвенным псориазом.

наталимаба продемонстрирована в тестах *in vitro* и *in vivo*. Наталимаб дозозависимо ингибирует ИЛ-17 и ФНО- α – зависимую продукцию ИЛ-6 на культуре клеток при IC 50 40 pM.

Для объективизации полученных данных эффективность оценивалась для определенной локализации отдельно в соответствии с динамикой индексов тяжести кожного процесса применительно для каждого фенотипа: PASI (Psoriasis Area and Severity Index), sPGA (static Physician Global Assessment), NAPSI (Nail Area Psoriatic and Severity Index), а также определялся индекс ДИКЖ (дерматоло-



Рисунок 4. Эффективность наталимаба у пациента с инверсным псориазом (неделя 12).

гический индекс качества жизни). Оценка результатов проводилась в сроки 12, 24 и 48 недель.

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

Результаты исследования

Среднее значение индекса PASI до терапии составило $22,5 \pm 3,2$ балла. Выраженная положительная динамика отмечалась уже после иницирующего курса, в дальнейшем отмечалось нарастание эффекта, и к 12-й неделе индекс PASI составил $7,4 \pm 1,5$ балла, через 24 недели – $6,1 \pm 1,7$ балла, через 48 недель – $6,9 \pm 2,1$ балла (рис. 1).

Эффективность в группе пациентов с инверсным псориазом была сопоставима, но значимый клинический эффект отмечался в несколько более отдаленные сроки. Так, до терапии PASI составил $16,4 \pm 3,7$ балла, через 12 недель – $6,9 \pm 2,1$ балла, через 24 недели – $2,4 \pm 0,6$ балла и через 48 недель $1,3 \pm 0,7$ балла (рис. 2). Более чувствительным индексом, отражающим тяжесть процесса без учета распространенности, является индекс sPGA. В соответствии с данным индексом динамика при инверсном псориазе была следующей: снижение через 12 недель – 55,8% (с $4,3 \pm 0,4$ до $1,9 \pm 0,3$ балла), через 24 недели – 74,4% (до $1,1 \pm 0,2$ балла), через 48 недель – 86,1% (до $0,6 \pm 0,2$ балла) (рис. 3).

Следует отметить, что в группе с инверсным псориазом у 81,1% пациентов через 12 недель удалось достичь sPGA 0 баллов (рис. 4).

Псориаз волосистой части головы при тяжелых формах (поражение более 50% поверхности волосистой части головы) относится к трудноконтролируемым фенотипам псориаза. На фоне терапии наталимабом у всех пациентов отмечалась выраженная положительная динамика. Так, индекс sPGA через 12 недель снизился на 53,3% (с $4,5 \pm 0,3$ до $2,1 \pm 0,4$ балла), через 24 недели – на 64,4% (до $1,6 \pm 0,3$ балла) и на 82,2% (до $0,8 \pm 0,4$ балла) через 48 недель (рис. 5).

У большинства (71,4%) пациентов с псориазом волосистой части головы удалось достигнуть полного контроля над заболеванием – sPGA 0 баллов (рис. 6).

Поражение ладоней и подошв может отмечаться как в виде изолированных поражений, так и на фоне высыпаний на гладкой коже. Данный фенотип также характеризуется торпидным течением и частыми рецидивами. На фоне терапии наталимабом sPGA через 12 недель снизился на 53,7% (с $4,1 \pm 0,6$ до $1,9 \pm 0,5$ балла), через 24 недели – на 70,7% (до $1,2 \pm 0,6$ балла) и на 87,8% (до $0,5 \pm 0,2$ балла) через 48 недель (рис. 7).



Рисунок 8. Эффективность наталиума при ладонно-подошвенном псориазе (до терапии и неделях 8, 12, 24).



Рисунок 9. Эффективность наталиума при ладонно-подошвенном псориазе (неделя 12).

У большинства (75,0%) пациентов с ладонно-подошвенным псориазом удалось достигнуть полного контроля над заболеванием – sPGA 0 баллов (рис. 8, 9).

Ограниченный пустулезный ладонно-подошвенный псориаз, как правило, резистентен к традиционной терапии. Более того, из средств топической терапии эффективны только кортикостероиды высокой активности (клобетазол, бетаметазон), а такие препараты, как кальцитриол, противопоказаны. Системные препараты также умеренно эффективны, за исключением ацитретина. Мы наблюдали несколько пациентов ($n = 3$) с данным генотипом псориаза. Можно отметить, что наталиум был умеренно эффективен при ладонно-подошвенном пустулезном псориазе. Малая выборка пациентов не позволяет сделать выводы, а данная проблема требует дальнейшего изучения с включением

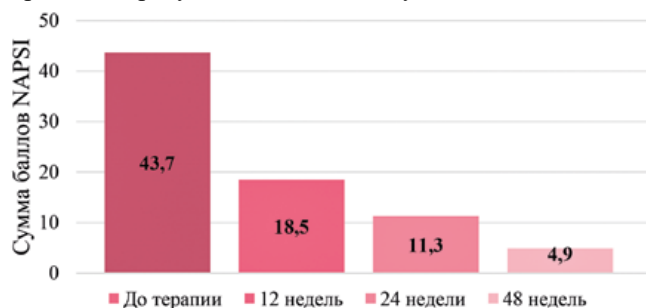


Рисунок 11. Динамика изменения индекса NAPSI (баллы) на фоне проводимой терапии в группе пациентов с ладонно-подошвенным псориазом.



Рисунок 10. Эффективность наталиума при пустулезном ладонно-подошвенном псориазе (неделя 12).

большого числа пациентов. Между тем были получены следующие данные: пациент 1 – sPGA до терапии составил 4,6 балла, через 12, 24 и 48 недель – 3,1, 2,0 и 1,2 балла соответственно; пациент 2 – sPGA до терапии составил 4,4 балла, через 12, 24 и 48 недель – 2,3, 1,4 и 0,6 балла соответственно; пациент 3 – sPGA до терапии составил 4,3 балла, через 12, 24 и 48 недель – 2,1, 1,8 и 1,1 балла соответственно (рис. 10).

Выбором метода терапии у пациентов с псориазом, особенно при тяжелых формах, сочетании с распространенным вульгарным псориазом, псориазом артрита, являются генно-инженерные препараты, в том числе из группы блокаторов ИЛ-17А, эффективность которых подтверждена в клинических исследованиях. До терапии NAPSI составил $43,7 \pm 5,4$ балла, через 12 недель – $18,5 \pm 3,2$ балла, через 24 недели – $11,3 \pm 1,1$ балла и через 48 недель – $4,9 \pm 0,6$ балла (рис. 11). Таким образом, снижение NAPSI составило 57,7, 74,1 и 88,7% через 12, 24 и 48 недель соответственно. Количество пациентов с NAPSI менее 5 баллов составило 70,5% (рис. 12).



Рисунок 12. Эффективность наталиума при псориазе с онихоматозом (неделя 12).

Обсуждение

Препарат нетакимаб относится к группе блокаторов ИЛ-17А и показал высокую эффективность в отношении всех клинических симптомов вульгарного псориаза по данным клинических исследований и реальной клинической практики [25, 26]. В то же время данные об эффективности нетакимаба при инверсном псориазе, псориазе «трудных» локализаций носят единичный характер, при этом данные фенотипы, как правило, протекают торпидно и постоянно рецидивируют, что позволяет относить их к тяжелым формам и рассматривать назначение генно-инженерных препаратов в первую линию системного лечения. Представленные в статье данные подтверждают высокую эффективность нетакимаба в лечении псориаза волосистой части головы, ладонно-подошвенного псориаза, при инверсных формах и псориазической ониходистрофии.

Список литературы / References

- Bardazzi F, Lambertini M, Chessa MA, Magnano M, Patrizi A, Piraccini BM. Nail involvement as a negative prognostic factor in biological therapy for psoriasis: A retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (5): 843–6.
- Sánchez-Regaña M, Sola-Ortígoza J, Alsina-Gibert M, Vidal-Fernández M, Umberto-Millet P. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy): nail psoriasis, effectiveness of systemic treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25 (5): 579–86.
- Elewski B, Rich P, Lain E, Soung J, Lewitt GM, Jacobson A. Efficacy of brodalumab in the treatment of scalp and nail psoriasis: results from three phase 3 trials. *J Dermatolog Treat*. 2020; 1–5.
- van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB, et al. Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (3): 477–82.
- Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2021; 184 (6): 1047–58.
- Reich K, Sullivan J, Arnerberg P, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019; 181 (5): 954–66.
- Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(6):962–71.
- Koo J, Marangell LB, Nakamura M, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (12): 1999–2009.
- Mosca M, Hong J, Haderl E, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Scalp psoriasis: a literature review of effective therapies and updated recommendations for practical management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11 (3): 769–97.
- Elewski B, Rich P, Lain E, Soung J, Lewitt GM, Jacobson A. Efficacy of brodalumab in the treatment of scalp and nail psoriasis: results from three phase 3 trials. *J Dermatolog Treat*. 2020; 1–5.
- Nakagawa H, Niino H, Ootaki K. Japanese brodalumab study group. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol Sci*. 2016; 81 (1): 44–52.
- Bagel J, Duffin KC, Moore A, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77 (4): 667–74.
- Feldman SR, Green L, Kimball AB, et al. Secukinumab improves scalp pain, itching, scaling and quality of life in patients with moderate-to-severe scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2017; 28 (8): 716–21.
- Rampoli N, Katsimbri P, Kokkalis G, et al. Real-world data from the use of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis, including scalp and palmoplantar psoriasis: a 104-week clinical study. *Dermatol Ther*. 2019; 32 (5): e13006.
- Langley RG, Rich P, Menter A, et al. Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (9): 1763–70.
- Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al. Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *J Dermatolog Treat*. 2017; 28 (4): 282–7.
- Langley RG, Papp K, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of continuous every-2-week dosing of ixekizumab over 52 weeks in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in a randomized phase III trial (IXORA-P). *Br J Dermatol*. 2018; 178 (6): 1315–23.
- Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018; 56 (6): 392–8.
- Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(1): 117–22.
- Ryan C, Menter A, Guenther L, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIb study of patients with moderate-to-severe genital psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018; 179 (4): 844–52.
- Ješe R, Perdan-Pirkmajer K, Dolenc-Voljc M, Tomšič M. A case of inverse psoriasis successfully treated with adalimumab. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2014; 23 (1): 21–3.
- Campos MA, Varela P, Baptista A, Moreira AI. Inverse psoriasis treated with ustekinumab. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016 <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215019>.
- Menter A, Warren RB, Langley RG, et al. Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 (10): 1686–92.
- Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76 (1): 70–80.
- Круглова Л. С., Бакулев А. Л., Коротаева Т. В., Лила А. М., Переверзева Н. О. Псориаз. ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328 с.
- Kruglova L. S., Bakulev A. L., Korotaeva T. V., Lila A. M., Pereverzeva N. O. Psoriasis. GEOTAR-Media. 2022. 328 p.
- Хотко А. А., Круглова Л. С., Помазанова М. Ю., Хотко Р. А. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза. Медицинский алфавит. 2020. 6 (420). Том № 1. С. 28–34.
- Hotko A. A., Kruglova L. S., Pomazanova M. Yu., Hotko R. A. Efficacy of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis. *Medical Alphabet*. 2020. 6 (420). Volume No. 1. P. 28–34.

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторах

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

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

Бакулев Андрей Леонидович, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: al_ba05@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1450-4942

Хотко Алес Асланчеринович, к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части⁴. E-mail: alikes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

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

⁴ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

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

About authors

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

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

Bakulev Andrey L., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: al_ba05@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1450-4942

Hotko Alkes A., PhD Med, medical deputy chief physician⁴. E-mail: alikes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-8688-4876

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

³Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

⁴Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

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

For citation: Kruglova L. S., Rudneva N. S., Bakulev A. L., Hotko A. A. Inverse psoriasis and psoriasis of 'difficult' localizations: Effectiveness of netakimab. *Medical alphabet*. 2022; (27): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-14-20>.



Исследование экспрессии рецепторов PPAR γ у пациентов с акне

А. Н. Львов^{1,2}, Е. Е. Сидоренко³

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

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

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Акне – хроническое заболевание сально-волосного фолликула. Вопросам патогенеза и оптимизации терапии акне уделяется большое внимание. Появляются данные о роли рецепторов PPAR γ в поддержании воспаления и увеличении выработки кожного сала, а также о косвенной роли в развитии зуда, что может позволить провести корреляцию между выраженностью воспаления при акне, распространенностью зуда и влиянием экспрессии рецепторов PPAR γ на данные процессы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, зуд, экспрессия рецепторов PPAR γ .

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of PPAR γ expression in skin of acne patients

A. N. Lvov^{1,2}, E. E. Sidorenko³

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

Acne is a chronic disease of the pilosebaceous unit. Much attention is paid to the pathogenesis and optimization of acne therapy. Evidence is emerging about the role of PPAR γ receptors in maintaining inflammation and increasing sebum production, as well as an indirect role in the development of pruritus, which may allow for a correlation between the severity of inflammation in acne, the prevalence of pruritus, and the influence of PPAR γ receptor expression on these processes.

KEYWORDS: acne, pruritus, expression of PPAR γ receptors.

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

Введение

В течение последних десятилетий исследование патогенеза акне позволяет найти новые точки приложения в терапии и расширить спектр диагностики для достижения максимальной эффективности и препятствия развития рецидивов.

Акне является хроническим воспалительным заболеванием сально-волосного фолликула, которое встречается с различной степенью тяжести у 85 % подростков, а также все чаще проявляется у взрослых вплоть до 40–49 лет и выделено в отдельную группу – *Acne tarda* [1]. Клиническая картина, в зависимости от характера течения, может быть представлена открытыми и закрытыми комедонами, папулами, пустулами, узлами и кистами. В качестве основных звеньев патогенеза акне выделяют четыре основных, к которым относится гиперпродукция кожного сала, гиперколонизация *Cutibacterium acnes*, нарушение кератинизации фолликула и воспаление. Известно, что сальная железа обладает чувствительностью к андрогенам, продуцируемым половыми железами и надпочечниками [2]. Эффекты андрогенов, а именно 5- α дигидротестостерона (DHT), заклю-

чаются в усилении секреции кожного сала и увеличении размеров сальной железы [3, 4]. По данным литературы, андрогены также способны ускорять дифференцировку себоцитов и синтез липидов посредством рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом- γ (PPAR γ). Данные рецепторы относятся к группе белков ядерных рецепторов, которые функционируют как факторы транскрипции клеточной дифференцировки, метаболизма и онкогенеза. Наиболее важным для стимуляции липидогенеза в себоцитах типом рецепторов этого семейства является именно PPAR γ , главный лиганд которого – простагландин J2 – опосредует стимулирующее действие субстанции P на себоциты, что объясняет частое усугубление симптомов акне при эмоциональных стрессах. Он также значительно влияет на регуляцию гомеостаза глюкозы и липидов и чувствительность к инсулину. PPAR γ репрессируется белком FoxO1, причем и на уровне транскрипции гена PPAR γ , и на уровне функциональной активности самого рецептора. Поэтому при инактивации корепрессора FoxO1 инсулином или факторами роста типа IGF-1 происходит

усиление экспрессии PPAR γ и регулируемых им генов липидогенеза. Неслучайно активность сальных желез у больных акне коррелирует с уровнем IGF-1 в сыворотке крови и ему наряду с андрогенами отводится существенная роль в качестве триггеров данного заболевания [5].

Проводилось два исследования, подтверждающих роль PPAR γ в развитии воспаления в сальной железе.

Первое включало 100 пациентов с акне и 100 относительно здоровых людей. Степень тяжести акне оценивалась по всеобщей шкале оценки степени тяжести акне (global acne grading system). Для оценки наличия полиморфизма гена *Pro12Ala* в экзоне 2 PPAR γ использовался метод ПЦР. По результатам выявлено значительное различие ($p = 0,001$) в распределении генотипов среди пациентов и контрольной группы с преобладанием генотипа Pro/Ala у контрольной группы (51 %) по сравнению с группой пациентов с акне (28 %). Также выявлена связь ($p < 0,001$) между тяжестью течения акне и распределением генотипов – по итогам генотип Pro/Ala менее превалирует у пациентов с тяжелым течением акне.

Целью второго исследования являлась оценка роли PPAR γ : варианты (Pro12Ala и C161T) в патогенезе акне и его влияние на липидный и липопротеиновый профиль. Оно включало 393 человека, из которых 198 – пациенты, страдающие акне (легкой, средней, тяжелой степени тяжести), и 195 относительно здоровых людей. Полиморфизм PPAR γ Pro12Ala и C161T исследовался путем полимеразной цепной реакции. Также оценивались уровень глюкозы крови, липидограмма. По результатам, у женщин с акне отмечены более высокие уровни глюкозы крови, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП по сравнению с контрольной группой. Не установлено, что полиморфизм PPAR γ Pro12Ala и C161T связан с риском развития акне, но Pro allele является фактором риска развития акне среди пациентов старше 20 лет. Генотип PPAR γ CG (Pro/Ala) ассоциирован со значительно более высоким уровнем общего холестерина и триглицеридов по сравнению с генотипом CC (Pro/Pro). Выявлена роль рецепторов PPAR γ и в терапии акне. Известно, что в процессе патогенеза акне PPARs (чаще ассоциируется PPAR γ) димеризуются с рецепторами ретиноидов для регулирования выработки кожного сала и дифференцировки кератиноцитов и, вероятно, связанного с реализацией через RXR-рецепторы антипролиферативного действия [6, 8].

Помимо изучения вариантов воздействия на ключевые патогенетические составляющие, в настоящее время большое внимание уделяется факторам, провоцирующим развитие данного заболевания, в том числе особенностям образа жизни, питания с высоким гликемическим индексом, а также особо важная роль отводится психоэмоциональным аспектам и повышенному уровню стресса [9]. Известно, что пациенты с акне подвержены депрессиям, дисморфофобиям, повышенному уровню тревожности, а также в некоторых случаях имеют суицидальные мысли. Нарушение построения межличностных отношений, адаптации в обществе, трудности коммуникации приводят к усугублению психологических проблем и часто требуют дополнительного наблюдения у психотерапевтов.

Дополнительно в течение нескольких лет появляются данные о том, что акне могут также сопровождаться таким симптомом, как зуд [10]. По данным литературы, зуд встречается у многих пациентов, страдающих акне, в том числе усугубляет течение психоэмоциональных расстройств, способствует развитию эксфолиаций и самоповреждений, а также влияет на трудоспособность. Имеются также данные об общности патогенеза акне и механизмов развития зуда, однако требуется проведение дальнейших исследований для подтверждения данной гипотезы, так как акне считалось незудящим дерматозом [12, 13]. Дополнительно ведутся дискуссии о роли PPAR γ и в развитии зуда. Агонисты PPAR γ , тиазолидиндионы, которые используются для лечения диабета, продемонстрировали свойство уменьшать зуд не только на примере лабораторных животных, но и у пациентов, страдающих псориазом, однако механизм и роль данных рецепторов в патогенезе зуда пока не изучены.

В заключение: определение экспрессии PPAR γ может быть использовано для оценки эффективности терапии и выраженности воспаления, а также выявить корреляцию с наличием зуда [7].

Материал и методы

Под наблюдением в амбулаторных условиях находились 20 пациентов (от 14 до 25 лет) с диагнозом «акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести». Среди них 14 (70 %) женщин и 6 (30 %) мужчин. Пациенты были разделены на две группы с учетом наличия или отсутствия зуда: I группа – 13 пациентов с акне, сопровождающимся зудом, II группа – 7 пациентов с акне без жалоб на зуд.

Критерием включения послужили: возраст старше 12 лет, длительность заболевания более года, средняя степень тяжести акне и отсутствие предшествующего лечения системным изотретиноином.

Целью исследования стало изучение корреляции акне, зуда и экспрессии рецепторов PPAR γ в сыворотке крови. В работе использовался метод ИФА для определения экспрессии PPAR γ в сыворотке крови с помощью тест-системы Human PPAR γ ELISA.

Результаты исследования

По результатам исследования установлено, что у пациентов с акне, не сопровождающимся зудом, экспрессия PPAR γ не выходила за пределы нормативных значений – $14,6 \pm 7,9$ нг/мл (норма: 0,78–50,0 нг/мл). Повышенная экспрессия PPAR γ была выявлена у пациентов I группы, преимущественно у женщин. Концентрация PPAR γ у пациентов с акне и зудом составила $68,4 \pm 3,2$ нг/мл.

Заключение

Исследование экспрессии рецепторов PPAR γ может иметь диагностическую значимость в оценке выраженности воспалительного процесса при акне, который может быть связан с сопутствующим зудом, что в дальнейшем может помочь воздействовать на более широкий спектр триггеров акне и достигать высокой эффективности от терапии.

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. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Chen W, Nagy I, Picardo M, Suh DH, Ganceviciene R, Schagen S, Tsatsou F, Zouboulis CC. 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.
3. Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. Acne vulgaris – psychosomatic aspects. J Dtsch Dermatol Ges. 2006 Dec; 4 (12): 1027–36.
4. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol. 2004 Sep-Oct; 22 (5): 360–6. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.004. PMID: 15556719.
5. Amr K, Abdel-Hameed M, Sayed K, Nour-Edin F, Abdel Hay R. The Pro12Ala polymorphism of the gene for peroxisome proliferator activated receptor-gamma is associated with a lower Global Acne Grading System score in patients with acne vulgaris. Clin Exp Dermatol. 2014 Aug; 39 (6): 741–5. DOI: 10.1111/ced.12394. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24984871.
6. Saeidi S, Chamaie-Nejad F, Ebrahimi A, Najafi F, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Shakiba E, Rahimi Z. PPARγ Pro12Ala and C161T polymorphisms in patients with acne vulgaris: Contribution to lipid and lipoprotein profile. Adv Med Sci. 2018 Mar; 63 (1): 147–151. DOI: 10.1016/j.advms.2017.09.003. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29120856.
7. Ostadhadji S, Nikoui V, Haj-Mirzaian A, Kordjazy N, Dehpour AR. The role of PPAR-gamma receptor in pruritus. Eur J Pharmacol. 2015 Sep 5; 762: 322–5. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.06.009. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26057695.
8. Устинов М. В. Гипотеза реализации противорецидивного эффекта системного изотретиноина при акне. Клиническая дерматология и венерология. 2019; 18 (4): 505512.
9. Потеев Н. Н., Ткаченко С. Б., Ашапкин В. В., Карымов О. Н., Кутеева Л. И. Акне зрелого возраста: молекулярно-генетический анализ. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2011. № 1. С. 25–32.
10. Reich A., Szepletowski J. C. Acne and itch: direct relationship or comorbidity? Expert Review of Dermatology. 2007. Vol. 2. Acne and itch, No. 6, P. 735–739.
11. Lim Y., Chan Y., Yosipovitch G., Greaves M. Pruritus is a common and significant symptom of acne//Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2008, Vol. 22, No. 11, P. 1332–1336.
12. Dalgard F., Halvorsen J. A., Kwatra S. G., Yosipovitch G. Acne severity and itch are associated: results from a Norwegian survey of 3775 adolescents. British Journal of Dermatology. 2013, Vol. 169, Acne severity and itch are associated, No. 1, P. 215–216.
13. Koo J. Y. M., Smith L. L. Psychologic Aspects of Acne//Pediatric Dermatology, 1991, Vol. 8, No. 3, P. 185–188.

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторах

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

Сидоренко Елизавета Евгеньевна, врач-дерматовенеролог терапевтического отделения, ст. лаборант кафедры кожных и венерических болезней³, E-mail: okt@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-9954-2920

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

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

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

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

Для цитирования: Львов А. Н., Сидоренко Е. Е. Исследование экспрессии рецепторов PPARγ у пациентов с акне. Медицинский алфавит. 2022; (27): 21–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-21-23>.

About authors

Lvov Andrey N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Postgraduate Studies and Residency, professor at Dermatovenereology and Cosmetology Dept¹, senior researcher², ORCID: 0000-0002-3875-4030

Sidorenko Elizaveta E., dermatovenereologist of Therapeutic Dept, senior assistant at Laboratory of Dept of Skin and Venereal Diseases³. E-mail: okt@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-9954-2920

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

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

For citation: Lvov A. N., Sidorenko E. E. Evaluation of PPARγ expression in skin of acne patients. Medical alphabet. 2022; (27): 21–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-21-23>.



Начался прием заявок на Вторую премию имени А. Д. Адо

Стартовал прием заявок от соискателей на Вторую ежегодную премию имени Андрея Дмитриевича Адо – allergopremia.ru. Подать заявку можно до 15 февраля 2023 года.

Ежегодная премия имени А. Д. Адо – престижная профессиональная медицинская награда, призванная поощрить и поддержать исследователей и практикующих врачей, внесших весомый вклад в прикладную и фундаментальную аллергологию и иммунологию. Это важнейшее событие в этой области медицины на территории России и стран СНГ.

Главный редактор «Российского Аллергологического Журнала» Наталья Ивановна Ильина: «Ежегодная Премия имени А. Д. Адо была учреждена в прошлом году и сразу вызвала большой интерес медицинского сообщества России и стран СНГ. Таким образом мы получили, пожалуй, самое значимое подтверждение актуальности этой профессиональной награды от научных сотрудников и практикующих медицинских работников, специализирующихся на аллергологии и иммунологии».

В 2022–2023 годах конкурс на соискание премии проводится в следующих номинациях:

- Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии;
- Практические случаи в области аллергологии и клинической иммунологии;
- Новые технологии, инновации, проекты, изобретения в области аллергологии и иммунологии и связанных смежных областях науки и техники;
- Общественная деятельность (публичные проекты в социальных сетях и СМИ), направленная на улучшение здоровья населения в целом и больных с аллергическими заболеваниями в частности.

Дополнительная номинация «Признание» – за выдающиеся заслуги в здравоохранении в области аллергологии и иммунологии (заявки не подаются, выдвигаются членами жюри и организаторами премии).

Цель конкурса письменных работ для молодых специалистов – привлечь студентов вузов, практикующих врачей и научных работников

до 35 лет, ведущих свою деятельность на территории России и стран СНГ. За молодежь – будущее этой области медицинских знаний, поэтому этим участникам в рамках премии уделяется особое внимание.

Подать заявку на Вторую премию имени А. Д. Адо могут:

- медицинские работники;
- профессиональные медицинские общественные объединения, содействующие развитию аллергологии и иммунологии;
- представители других профессий, а также общественных организаций, участвующих в популяризации здорового образа жизни и в формировании высокого качества жизни у пациентов с заболеваниями аллергологического и иммунологического профиля.

Экспертизу и рецензирование работ номинантов и конкурсантов проводят врачи и ученые аллергологи-иммунологи, академики и члены-корреспонденты РАН, доктора наук и профессора, занимающие руководящие должности в ключевых отраслевых ассоциациях и научно-исследовательских учреждениях.

Лауреаты премии награждаются дипломами и призами. Победители в ряде номинаций также получают денежное вознаграждение.

Положение о Премии имени А. Д. Адо и конкурсе письменных работ, описание номинаций, форма подачи заявок на участие в премии и конкурсе размещены на сайте allergopremia.ru.

Учредители премии:

- Издательство «Фармарус Принт Медиа»
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ)
- ФГБУ «НЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Контакты организатора:

ООО «Фармарус Принт Медиа»

Тел.: +7 (499) 673–30–09

E-mail: info@pharmaruspm.ru

Микозы кожи: вопросы эффективной терапии

А. С. Круглова, Р. Ю. Майоров

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

РЕЗЮМЕ

Перед практикующим врачом всегда стоит достаточно сложная задача при выборе топического препарата для лечения микозов, при этом приоритетным фактором можно считать оптимальное соотношение эффективности и безопасности и широкий спектр действия, в том числе против возможной контаминации различными возбудителями. Сертаконазол (Залаин) – высокоактивный противогрибковый препарат широкого спектра действия, который обладает фунгицидным, антибактериальным, противовоспалительным и противозудным эффектами.

Материал и методы. В амбулаторных условиях под нашим наблюдением находились 25 пациентов в возрасте от 42 до 76 лет с верифицированным диагнозом «микоз стоп», подтвержденным микроскопическим и культуральным методами. Всем пациентам был назначен крем Залаин 2 раза в сутки на протяжении 4 недель.

Результаты. После терапии (4 недели) у 92% пациентов при культуральном исследовании патогенные грибы (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*) не высевались. 8% пациентов с отсутствием лабораторного излечения было рекомендовано продолжить терапию сертаконазолом 2–4 недели до полной эрадикации патогенных грибов. Отдаленные результаты наблюдений (6 месяца) показали отсутствие рецидивов заболевания у 100% пациентов.

Вывод. Высокая эффективность и безопасность Залаина при лечении микозов кожи доказана в многочисленных исследованиях и подтверждена реальной клинической практикой, что позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с данной патологией, в том числе в случаях присоединения вторичной инфекции и развития экзематизации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микозы стоп, интертригинозная форма, сквамозная форма, микст-инфекция, сертаконазол, Залаин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mycoses of the skin: Issues of effective therapy

L. S. Kruglova, R. Yu. Mayorov

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

A practicing physician always faces a rather difficult task when choosing a topical drug for the treatment of mycoses, while the optimal ratio of efficacy/safety and a wide spectrum of action, including against possible contamination by various pathogens, can be considered a priority factor. Sertaconazole (Zalain) is a highly active broad-spectrum antifungal drug that has fungicidal, antibacterial, anti-inflammatory and antipruritic effects.

Material and methods. On an outpatient basis, under our supervision were 25 patients aged 42 to 76 years with a verified diagnosis of foot mycosis, confirmed by microscopic and cultural methods. All patients were prescribed Zalain cream 2 times a day for 4 weeks.

Results. After therapy (4 weeks), pathogenic fungi (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*) were not sown in 92% of patients during a cultural study. 8% of patients with no laboratory cure were recommended to continue sertaconazole therapy for 2–4 weeks until complete eradication of pathogenic fungi. Long-term results of observations (6 months) showed no recurrence of the disease in 100% of patients.

Conclusions. The high efficacy and safety of Zalain in the treatment of skin mycoses has been proven in numerous studies and confirmed by real clinical practice, which allows us to recommend it for the treatment of patients with this pathology, including in cases of secondary infection and eczematization.

KEYWORDS: mycosis, intertriginous form, squamous form, mixed infection, sertaconazole, Zalain.

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

Актуальность проблемы

Микозы кожи – одни из самых распространенных инфекционных заболеваний. По данным ряда авторов, 750 миллионов человек по всему миру страдают грибковыми заболеваниями кожи [1]. В условиях стационара у 10,4–64,0% пожилых людей диагностируются грибковые заболевания кожи [2]. Согласно анализу данных из 195 стран, среди микозов преобладают дерматофитии (85,2%), значительно реже встречаются кандидоз (11,2%), *Malassezia*-инфекция (3,5%) или другие грибковые инфекции (0,2%). Среди локализаций преобладают микозы стоп. Так, в развитых странах они встречаются у 5–15% взрослого населения, преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста, а также могут ассоциироваться с профессиональными заболеваниями [3, 4]. Возбудителями микозов стоп в Российской Федерации

и европейских странах в преобладающем большинстве случаев (10 : 1) являются *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton interdigitale* [5–7].

Следует отметить, что, несмотря на наличие высокоэффективного лечения (системные и топические антимикотические препараты), заболеваемость микозами остается на высоком уровне, при этом она напрямую коррелирует с частыми рецидивами, что, как правило, обусловлено несоблюдением схем лечения и реинвазией. Для лечения микозов стоп преимущественно используются топические препараты разных фармакологических групп (азолы, полиеновые антибиотики, аллиламины и другие). Топические антимикотики могут оказывать фунгистатическое или фунгицидное действие. В первом случае ингибируются процессы синтеза, направленные на построение биоматериала новых клеток в результате размножения грибов.

Таковыми механизмами характеризуются ингибиторы синтеза эргостерина. Во втором случае действие препарата направлено на структуру клетки гриба или процесс ее жизнедеятельности. К препаратам, нарушающим синтез эргостерина на одной или нескольких его стадиях, относятся азолы и аллиламины. Наибольшую перспективу для топической терапии имеют препараты с комплексным механизмом действия – фунгистатическим и фунгицидным.

Сертаконазол – первое синтетическое производное бензотиафена и имидазола, которое относится к противогрибковым препаратам с двойным механизмом действия. В зависимости от концентрации сертаконазол может проявлять как фунгистатическую, так и фунгицидную активность [8]. Сертаконазол включает азовый матрикс и принципиально новое соединение – бензотиафен. Вследствие структурного сходства с триптофаном бензотиафен способен встраиваться в клеточную мембрану гриба. В результате взаимодействия вещества с липидами мембраны грибов нарушается ее проницаемость. Это приводит к потере внутриклеточных компонентов, включая аденозинтрифосфат [9]. Бензотиафен повышает липофильность, что способствует проникновению препарата в глубокие слои кожи без системной его абсорбции [10]. Сертаконазол проявляет хорошую фунгистатическую активность *in vitro* в отношении широкого спектра дерматофитов рода *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* и дрожжей рода *Candida* и *Cryptococcus*. Минимальная ингибирующая концентрация сертаконазола колеблется от 0,06 до 1,00 мг/мл.

Для сертаконазола характерно быстрое начало действия (10 минут), необратимое повреждение клеточной стенки гриба при минимальной ингибирующей концентрации, при этом 90 % грибковых клеток погибают уже в течение часа экспозиции при концентрации 8 мкг/мл [11]. Важное преимущество сертаконазола – это стабильность его молекулы, что обуславливает пролонгацию действия (до 48 часов) и эффективно для профилактики повторного инфицирования [12]. По данным ряда авторов, защитный эффект сохраняется в течение 2 недель после отмены терапии [13].

Дополнительным преимуществом сертаконазола является его активность в отношении бактериальной флоры и простейших. Специфическая активность препарата экспериментально и клинически доказана в отношении: дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*); дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*); *Torulopsis*, *Trichosporon*; липофильных дрожжей рода *Malassezia* spp.; условно патогенных плесневых грибов (*Scopulariopsis*, *Altermania*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Fusarium*); а также в отношении грамположительных (стафилококки и стрептококки, *Listeria monocytogenes*). *In vitro* молекула активна в отношении и грамотрицательных микроорганизмов (*Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Corynebacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Propionibacterium acnes*) а также представителей рода *Trichomonas* [14, 15]. Эти данные позволяют рекомендовать сертаконазол при наличии микст-инфекции, которая часто осложняет течение микозов.

Важным дополнением к основным механизмам действия можно отнести доказанную противовоспалительную активность сертаконазола преимущественно за счет инги-

бирования синтеза ряда провоспалительных цитокинов [16], что обуславливает его преимущество и целесообразность применения при микозах с экзематизацией или осложненных вторичной бактериальной флорой [17–22]. Так, были исследованы клеточные механизмы, посредством которых сертаконазол проявляет противовоспалительную активность в кератиноцитах и мононуклеарных клетках периферической крови человека (МКПК). Как это ни парадоксально, было обнаружено, что сертаконазол активирует провоспалительную митоген-активируемую протеинкиназу p38, индуцирует циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), что приводит к последующему высвобождению простагландина E2 (ПГЕ2). Кроме того, в стимулированных кератиноцитах было подтверждено, что сертаконазол подавляет выброс ряда цитокинов [16].

Кроме того, сертаконазол ингибирует контактную гиперчувствительность и реакцию расчесывания в мышинной модели зуда. Так, в моделях *in vitro* и *in vivo* противозудная эффективность сертаконазола была выше, чем у других топических противогрибковых средств.

Также следует отметить, что одной из актуальных проблем применения антимикотических препаратов является резистентность, в том числе перекрестная, которая может служить причиной неэффективности терапии и развития рецидивов заболевания. Доказано, что комплексная молекула сертаконазола позволяет преодолевать перекрестную резистентность основных возбудителей микозов и антимикотическая активность сертаконазола сохраняется в отношении клинических изолятов дерматофитов со сниженной чувствительностью к другим азолам [8].

Доказательная база эффективности сертаконазола (Залаина) у пациентов с микозами стоп основывается на большом количестве клинических исследований. Так в кокрейновском обзоре, включавшем 364 исследования ($n = 18086$) был проведен анализ чувствительности различных штаммов грибов *in vitro* к препаратам имидазольной группы – сертаконазолу, клотримазолу, изоконазолу, кетоконазолу, миконазолу, оксиконазолу, эконазолу и тиоконазолу. Чувствительность к сертаконазолу составила 87,6 %, к другим препаратам – 57,2–86,0 % [23].

В обзоре научной литературы, проведенном А. Ю. Сергеевым и соавт. [24], отмечается, что за 25 лет использования сертаконазола опубликовано 1810 статей, 174 (10 %) из них посвящены лечению дерматомикозов. Во всех исследованиях подтверждается его высокая эффективность, сопоставимая или превосходящая другие антимикотические препараты. При сравнении эффективности клотримазола и сертаконазола (Залаина) при микозах кожи, вызванных *C. albicans* и *T. rubrum*, клиническое излечение на 14-е сутки отмечалось в 1,5 раза чаще, чем в группе клотримазола – 32,0 и 21,0 % случаев соответственно [25]. В другом исследовании при сравнении эффективности различных противогрибковых препаратов через месяц лечения она составила в группе сертаконазола 93,3 %, в группе луликоназола – 86,6 %, аморолфина – 83,3 %, тербинафина – 80,0 % и эберконазола – 73,3 % [26]. Учитывая неоспоримую важность понимания, что микозы стоп, как правило, представляют собой микст-инфекцию, и при явном преобладании *T. rubrum*

с увеличением значимости в патогенезе заболевания дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* представляют особый интерес данные о том, что антимикотическая активность сертаконазола (минимальная ингибирующая концентрация) в 10,2 раза выше, чем тербинафина (1,24 и 12,61 мг/л соответственно) [27].

Также имеются данные клинических исследований о высоком противовоспалительном [28] и противозудном [29] действии сертаконазола при дерматофитиях.

Безопасность применения сертаконазола подтверждена в многочисленных исследованиях, при этом показано его преимущество перед кетоконазолом, миконазолом, бифоназолом и эконазолом [30]. Как правило, побочные эффекты при применении сертаконазола (Залаина) минимальны, и по частоте развития контактного дерматита, ксероза кожи, жжения или зуда сертаконазол сопоставим с плацебо [13]. Препарат не вызывает фотосенсибилизации, не обладает системным, мутагенным и тератогенным эффектами [31].

Таким образом, на сегодняшний день сертаконазол является одним из самых высокоэффективных и безопасных препаратов для топической терапии микозов, в том числе при наличии микст-инфекции и признаков экзематизации.

Материал и методы

Выбор топического препарата при микозах стоп – довольно сложная задача, при решении которой необходимо учитывать соотношение эффективности и безопасности, спектр действия, в том числе против возможной контаминации различными возбудителями (микст-инфекция). Поэтому препаратами выбора являются те, которые наряду с антимикотическим действием обладают специфической активностью в отношении сопутствующей микрофлоры. Для лечения микоза гладкой кожи, в том числе микоза стоп дерматофитной и смешанной этиологии, одним из зарегистрированных в России противогрибковых препаратов является Залаин (сертаконазол).

Целью наблюдательного исследования была оценка эффективности применения Залаин крем 2% у пациентов с микозом стоп, в том числе с диагностированной микст-инфекцией. В амбулаторных условиях под нашим наблюдением находились 25 пациентов (16 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 42 до 76 лет (средний возраст составил $56,7 \pm 10,1$ года) с верифицированным диагнозом «микоз стоп», подтвержденным микроскопическим и культуральными методами. У пациентов при культуральном исследовании выделяли смешанную грибково-бактериальную инфекцию кожи стоп в различных комбинациях: *T. rubrum* и *Staphylococcus*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* и *Staphylococcus*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* и *Pseudomonas*, *T. rubrum*, *Aspergillus terreus* и *Staphylococcus*. У 12 (48%) пациентов диагностировалась интертригинозная форма микоза стоп, которая клинически была представлена инфильтрацией и мацерацией рогового слоя в глубине межпальцевых складок стоп и на боковых поверхностях пальцев с формированием поверхностных эрозий и довольно глубоких трещин. Основными субъективными симптомами у данной группы больных были жалобы на зуд, жжение, болезненность. У 13 (52%) больных клиническая картина была представлена сквамозной формой.

В зависимости от клинической формы пациенты были разделены на две сопоставимые по клинко-анамнестическим параметрам группы: первая группа ($n = 12$) – интертригинозная форма микоза стоп, вторая группа ($n = 13$) – сквамозная форма. Всем пациентам был назначен крем Залаин 2 раза в сутки на протяжении 4 недель. Оценку эффективности (микроскопическое и культуральное исследование) проводили до лечения и через 4 недели терапии. Клинические симптомы (шкала ВАШ: эритема, инфильтрация, трещины, десквамация, ксероз, зуд) оценивали до и после лечения. Отдаленные результаты наблюдений (рецидив заболевания) оценивали через 6 месяцев. Также в работе проводили анкетирование пациентов об удобстве и комфортности использования крема Залаин 2%.

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

Результаты исследования

В первой группе через 4 недели терапии отмечалась положительная динамика в отношении всех клинических симптомов микоза. Так, показатель «ВАШ эритема» снизился на 95,2% с 4,2 ($Q_1 = 4,7$; $Q_3 = 3,8$) до 0,2 ($Q_1 = 0$; $Q_3 = 0,4$) балла ($p < 0,01$), «ВАШ инфильтрация» уменьшился на 92,3% – с 3,9 ($Q_1 = 3,4$; $Q_3 = 4,3$) до 0,3 ($Q_1 = 0,1$; $Q_3 = 0,5$) балла ($p < 0,01$), «ВАШ десквамация» снизился на 91,7% – с 4,8 ($Q_1 = 4,5$; $Q_3 = 5,2$) до 0,4 ($Q_1 = 0,1$; $Q_3 = 0,7$) балла ($p < 0,01$), «ВАШ ксероз» снизился на 94,6% – с 5,6 ($Q_1 = 5,1$; $Q_3 = 6,2$) до 0,3 ($Q_1 = 0$; $Q_3 = 0,6$) балла ($p < 0,01$), «ВАШ зуд» снизился на 98,4% – с 6,3 ($Q_1 = 5,7$; $Q_3 = 6,8$) до 0,1 ($Q_1 = 0$; $Q_3 = 0,3$) балла ($p < 0,01$), «ВАШ трещины» снизился на 100% – с 1,3 ($Q_1 = 0,7$; $Q_3 = 1,9$) до 0,0 ($Q_1 = 0,0$; $Q_3 = 0,0$) балла ($p < 0,01$) (рис. 1, 3).

Во второй группе через 4 недели терапии отмечалась положительная динамика в отношении всех клинических симптомов микоза. Так, показатель «ВАШ эритема» снизился на 96,8% с 6,3 ($Q_1 = 5,7$; $Q_3 = 6,9$) до 0,2 ($Q_1 = 0$; $Q_3 = 0,3$) балла ($p < 0,01$), «ВАШ инфильтрация» уменьшился на 95,8% – с 4,8 ($Q_1 = 4,4$; $Q_3 = 5,3$) до 0,2 ($Q_1 = 0,1$; $Q_3 = 0,3$) балла ($p < 0,01$), «ВАШ десквамация» снизился на 94,9% – с 5,9 ($Q_1 = 5,5$; $Q_3 = 6,2$) до 0,3 ($Q_1 = 0,1$; $Q_3 = 0,5$) балла ($p < 0,01$), «ВАШ ксероз» снизился на 94,8% – с 5,8 ($Q_1 = 5,3$; $Q_3 = 6,4$) до 0,3 ($Q_1 = 0,1$; $Q_3 = 0,5$) балла ($p < 0,01$), «ВАШ зуд» снизился на 95,5% – с 6,7 ($Q_1 = 6,3$; $Q_3 = 7,1$) до 0,3 ($Q_1 = 0,1$; $Q_3 = 0,6$) балла ($p < 0,01$), «ВАШ трещины» снизился на 100% – с 4,7 ($Q_1 = 4,4$; $Q_3 = 5,1$) до 0,0 ($Q_1 = 0,0$; $Q_3 = 0,0$) балла ($p < 0,01$) (рис. 2, 4).

Суммарный ВАШ в первой группе уменьшился на 95,1% – с 26,1 ($Q_1 = 24,7$; $Q_3 = 28,3$) до 1,3 ($Q_1 = 0,8$; $Q_3 = 1,5$) балла ($p < 0,01$) (рис. 1). Суммарный ВАШ во второй группе уменьшился на 96,5% – с 34,2 ($Q_1 = 31,8$; $Q_3 = 36,5$) до 1,2 ($Q_1 = 0,6$; $Q_3 = 1,9$) балла ($p < 0,01$) (рис. 2).

После терапии (4 недели) у 92% пациентов при культуральном исследовании патогенные грибы (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*) не высевались. 8%



Рисунок 1. Изменения показателей ВАШ у пациентов первой группы на фоне лечения кремом сертаконазол.

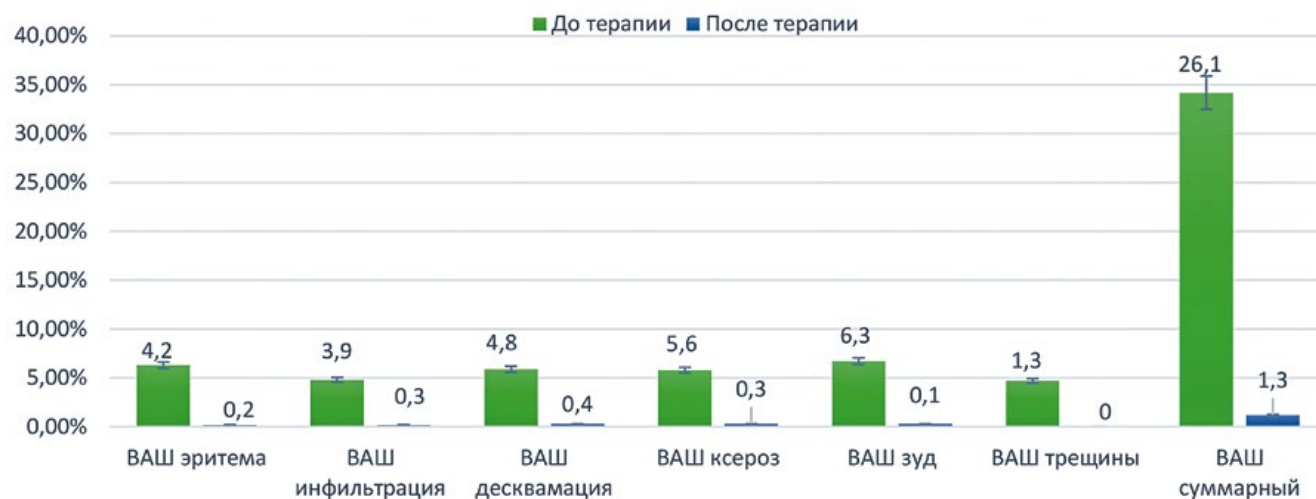


Рисунок 2. Изменения показателей ВАШ у пациентов второй группы на фоне лечения кремом сертаконазол.

пациентов с отсутствием лабораторного излечения было рекомендовано продолжить терапию сертаконазолом 2–4 недели до полной эрадикации патогенных грибов.

Данные по эффективности сертаконазола полностью соотносились с данными опроса пациентов: 96 % отметили хорошую или очень хорошую эффективность и удобство применения крема Залаин. Комплаентность составила 100 % – ни один пациент не прекратил использовать крем по причине низкой эффективности или из-за неудобства использования препарата.

Отдаленные результаты наблюдений (6 месяца) показали отсутствие рецидивов заболевания у 100 % пациентов.



Рисунок 3. Пациентка первой группы до и после терапии.

Выводы

1. Сертаконазол обладает широким спектром антимикотической активности, позволяющей в короткие сроки добиться клинического и микологического выздоровле-



Рисунок 4. Пациент второй группы до и после терапии.

ния у пациентов с различными клиническими формами микоза стоп. Кроме того, препарат обладает выраженной антибактериальной активностью. Высокая липофильность сертаконазола приводит к накоплению его в глубоких слоях кожи, обеспечивая сохранение в ней эффективной терапевтической концентрации в течение 48 часов после аппликации. Препарат не оказывает системное действие, не вызывает побочных эффектов и хорошо переносится больными, что положительно сказывается на комплаентности пациентов.

2. Высокая эффективность и безопасность Залаина при лечении микозов кожи доказана в многочисленных исследованиях и подтверждена реальной клинической практикой, что позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с данной патологией, в том числе в случаях присоединения вторичной инфекции и развития экзематизации.
3. Сертаконазол оказывает выраженное фунгицидное действие, что сводит к минимуму риск развития рецидивов после проведенного курса лечения.
4. Высокая терапевтическая эффективность крема сертаконазол предопределяет его высокую профилактическую направленность – полная элиминация патологической микрофлоры. Отдаленные результаты наблюдений в течение 6 месяцев после курса терапии кремом Залаин показали отсутствие рецидивов у 100% пациентов.

Список литературы / References

1. Shimoyama H., Sei Y. 2016 Epidemiological Survey of Dermatophytes in Japan. *Medical Mycology Journal*. 2019. 60 (3), 75–82.
2. Urban K., Chu S., Scheufele C., Giesey R.L., Mehrmal S., Uppal P., Delost G.R. The global, regional, and national burden of fungal skin diseases in 195 countries and territories: A cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *JAAD International*. 2020. 2, 22–27.
3. Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. *Consilium Medicum*. 2008. Приложение к журналу. *Дерматология*. № 1. С. 30–35.
4. Sergeev V. Yu., Sergeev A. Yu. Dermatophytosis: New in the diagnosis, therapy and prevention of the most common human mycoses. *Consilium Medicum*. 2008. Supplement to the journal. *Dermatology*. No. 1, pp. 30–35.
5. Nenoff P., Krüger C., Ginter-Hanselmayer G., Tietz H.J. Mycology – an update. Part 1: Dermatophytes: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2014. Vol. 12. № 3. P. 188–209.
6. Кукушкина С.В., Сергеев Ю.В., Дубровина Е.В. Поликлинические микозы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014. № 2. С. 125–130.
7. Kukushkina S. V., Sergeev Yu. V., Dubrovina E. V. Polyclinic mycoses. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2014. No. 2. P. 125–130.
8. Drakensjö I.T., Chrystanthou E. Epidemiology of dermatophyte infections in Stockholm, Sweden: A retrospective study from 2005–2009. *Med. Mycol.* 2011. Vol. 49. No. 5. P. 484–488.
9. Budak A., Bogusz B., Tokarczyk M., Trojanowska D. Dermatophytes isolated from superficial fungal infections in Krakow, Poland, between 1995 and 2010. *Mycoses*. 2013. Vol. 56. No. 4. P. 422–428.
10. Croxall J.D., Plöcker G.L. Sertaconazole: A review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs*. 2009. Vol. 69. No. 3. P. 339–359.
11. Agut J., Palacin C., Salgado J. et al. Direct membrane-damaging effect of sertaconazole on *Candida albicans* as a mechanism of its fungicidal activity. *Arzneimittelforschung*. 1992. Vol. 42. No. 5A. P. 721–724.
12. Farre M., Ugena B., Badenas J.M. et al. Pharmacokinetics and tolerance of sertaconazole in man after repeated percutaneous administration. *Arzneimittelforschung*. 1992. Vol. 42. No. 5A. P. 752–754.

11. Palacin C., Tarrago C., Agut J., Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, feniconazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 23. No. 2. P. 61–64.
12. Susilo R., Korling H.C., Strauss U.P. Dermatophytes of the glabrous skin: a double-blind, randomised, 181 comparative trials of sertaconazole 2% cream once daily versus vehicle. *Sertaconazole Study Group. Clin. Drug. Investig.* 2003. Vol. 23. No. 6. P. 387–394.
13. Savin R., Jorizzo J. The safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% for tinea pedis. *Cutis*. 2006. Vol. 78. No. 4. P. 268–274.
14. Carrillo-Munoz A.J., Tur-Tur C., Cardenas D.C. et al. Sertaconazole nitrate shows fungicidal and fungistatic activities against *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Epidermophyton floccosum*, causative agents of tinea pedis. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2011. Vol. 55. No. 9. P. 4420–4431.
15. Carrillo-Munoz A.J., Tur-Tur C., Giusiano G. et al. Sertaconazole: an antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2013. Vol. 11. No. 4. P. 347–358.
16. Sur R., Babad J.M., Garay M. et al. Anti-inflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38-COX-2-PGE2 pathway. *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128. No. 2. P. 336–344.
17. Чашин А.Ю. Лечение микозов стоп, осложненных вторичной инфекцией. *Успехи медицинской микологии*. 2007. Т. 10. С. 155–156.
18. Chashin A. Yu. Treatment of foot mycoses complicated by secondary infection. *Advances in Medical Mycology*. 2007. V. 10. P. 155–156.
19. Дюдон А.Д., Горбунцов В.Д., Башмаков Д.Г., Литвин М.С. Новые возможности в лечении микоза стоп – использование дополнительного эффекта крема сертаконазола. *Дерматовенерология, косметология, сексopatология*. 2012. № 1 (4). С. 273–279.
20. Dyudun A.D., Gorbuntsov V.D., Bashmakov D.G., Litvin M.S. New possibilities in the treatment of mycosis of the feet – the use of the additional effect of sertaconazole cream. *Dermatovenereology, Cosmetology, Sexopathology*. 2012. No. 1 (4). Pp. 273–279.
21. Хамаганова И.В., Кашеваров Д.Ф. Применение сертаконазола при поверхностных микозах, осложненных бактериальной инфекцией. *Российский алергологический журнал*. 2014. № 3. С. 68–72.
22. Khamaganova I.V., Kashevarov D.F. The use of sertaconazole for superficial mycoses complicated by bacterial infection. *Russian Allergological Journal*. 2014. No. 3. P. 68–72.
23. Матушевская Е.В., Свиричевская Е.В. Топические формы сертаконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014. № 5. С. 106–111.
24. Matushevskaya E.V., Svirshchetskaya E.V. Topical forms of sertaconazole in the treatment of fungal diseases of smooth skin. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2014. No. 5. Pp. 106–111.
25. Малайчук Т.А., Соколова Т.В. Осложненный микоз стоп: тактика его лечения сертаконазолом. *Дерматовенерология и эстетическая медицина*. 2014. Т. 21. № 1. С. 187–188.
26. Malaychuk T.A., Sokolova T.V. Complicated foot mycosis: Tactics of its treatment with sertaconazole. *Dermatovenereology and Aesthetic Medicine*. 2014. V. 21. No. 1. P. 187–188.
27. Савченко Н.В., Бурцева Г.Н., Сергеев Ю.В. К характеристике противомикробной активности сертаконазола. *Успехи медицинской микологии*. 2016. Т. 15. С. 175–179.
28. Savchenko N.V., Burtseva G.N., Sergeev Yu. V. To the characterization of the antimicrobial activity of sertaconazole. *Advances in Medical Mycology*. 2016. V. 15. P. 175–179.
29. Van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., El-Gohary M. Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2015. Vol. 172. No. 3. P. 616–641.
30. Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Николаевский В.О., Сергеев Ю.Ю. Доказательный опыт терапии дерматомикозов сертаконазолом. *Иммунопатология, алергология, инфектология*. 2015. № 4. С. 98–110.
31. Sergeev A. Yu., Burtseva G.N., Nikolaevsky V.O., Sergeev Yu. Yu. Evidence-based experience in the treatment of dermatomycoses with sertaconazole. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015. No. 4. P. 98–110.
32. Torres J., Marquez M., Camps F. Sertaconazole in the treatment of mycoses: from dermatology to gynecology. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000. Vol. 71. Suppl. 1. P. S3–20.
33. Chandana T., Saritha C., Shankaraiyah P. Comparison of safety and efficacy of luliconazole and other antifungal agents. *Int. J. Phar. Scien. Res.* 2014. Vol. 5. No. 1. P. 1–9.
34. Carrillo-Munoz A.J., Tur-Tur C. Comparative study of antifungal activity of sertaconazole, terbinafine and bifonazole against clinical isolates of *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* and *Dermatophytes*. *Chemotherapy*. 1997. Vol. 43. No. 6. P. 387–392.
35. Sergeev A. Yu., Sergeev Yu. V. Доказательная медицина и стандарты лечения дерматофитии. *Успехи медицинской микологии*. 2016. Т. 15. С. 187–190.
36. Sergeev A. Yu., Sergeev Yu. V. Evidence-based medicine and standards for the treatment of dermatophytosis. *Advances in Medical Mycology*. 2016. V. 15. P. 187–190.
37. Kirck L. Observational evaluation of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of pruritus related to tinea pedis. *Cutis*. 2009. Vol. 84. No. 5. P. 279–283.
38. Rotta I., Ziegelmann P.K., Otuki M.F. et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol.* 2013. Vol. 149. No. 3. P. 341–349.
39. Залаин. Монография. М., 2005. med.ru/Doc/a0230204.htm
40. Zalaín. Monograph. M., 2005. med.ru/Doc/a0230204.htm

Статья поступила / Received 27.10.22
Получена после рецензирования / Revised 01.11.22
Принята в печать / Accepted 05.11.22

Сведения об авторах

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

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: 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. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Mayorov Roman Yu., dermatovenereologist, postgraduate student at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0003-1911-6743

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Майоров Р.Ю. Микозы кожи: вопросы эффективной Терапии. Медицинский алфавит. 2022; (27): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-24-28>.

For citation: Kruglova L.S., Mayorov R. Yu. Mycoses of the skin: Issues of effective Therapy. *Medical alphabet*. 2022; (27): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-24-28>.



Лечение пустулезного псориаза с применением ингибитора ИЛ-17А секукинумаба

Н. С. Руднева^{1,2}, Э. В. Натарева¹, Л. С. Круглова³

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

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

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены клинические случаи лечения острого генерализованного пустулезного псориаза (ГПП) с применением ингибитора интерлейкина ИЛ-17А секукинумаба, которое показало замечательный ответ с почти полным исчезновением пустул после первой инъекции. Насколько нам известно, в литературе данные по оценке эффективности терапии генно-инженерными препаратами в лечении ГПП ограничены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пустулезный псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, секукинумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pustular psoriasis treated with IL-17a antibody secukinumab

N. S. Rudneva^{1,2}, E. V. Natarova¹, L. S. Kruglova³

¹Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

²Tula State University, Tula, Russia

³Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents clinical cases of treatment of acute generalized pustular psoriasis (GPP) with the use of an interleukin IL-17A inhibitor, secukinumab, which showed a remarkable response with almost complete disappearance of pustules after the first injection. To the best of our knowledge, there are limited data in the literature on evaluating the effectiveness of therapy with genetically engineered drugs in the treatment of GPP.

KEYWORDS: pustular psoriasis, biological therapy, secukinumab.

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

Пустулезный псориаз (ПП) – это редкое системное иммуно-опосредованное заболевание кожи, характеризующееся желтоватыми пустулами на эритематозной основе с различными клиническими проявлениями и вариантами распространения. Пустулезный псориаз считается разновидностью вульгарного псориаза. Пустулы при ПП могут быть широко распространенными или локализованными и характеризуются стерильным, преимущественно нейтрофильным инфильтратом [1, 2]. Заболевание связано с серьезным ухудшением качества жизни пациента за счет поражения видимых покровов кожи, боли и зуда. Пустулезные варианты псориаза составляют примерно 1 % всех клинических случаев бляшечного псориаза [3, 4].

В зависимости от клинической картины и расположения пустул можно выделить генерализованные (ГПП) и локализованные (ЛПП) варианты пустулезного псориаза [1, 3].

Локализованные формы пустулезного псориаза встречаются чаще. Наиболее известная форма – пустулезный псориаз ладоней и подошв. Пациенты могут жаловаться на сильную жгучую боль. Когда стерильные пустулы

рассасываются, часто появляются коричневые пятна и шелушение. Эритематозно-сквамозные и везикуло-пустулезные высыпания на дистальных фалангах пальцев рук и ног с дистрофическими изменениями ногтевых пластинок выделяют в отдельный вариант локализованного пустулезного псориаза – акродерматит стойкий гнойный Аллопо [5].

Генерализованная форма пустулезного псориаза, или псориаз Цумбуша, характеризуется приступообразным появлением пустул, сопровождающихся жжением и болезненностью, расположенных как в зоне типичных псориазных бляшек, так и на ранее неизменной коже. ГПП неоднороден по возрасту манифестации, тяжести и течению заболевания. У некоторых пациентов ГПП предшествует вульгарный псориаз, у других сопровождается или следует за ним [1, 3].

ГПП может сопровождаться системными проявлениями – лихорадкой, увеличением концентрации острофазовых белков крови, нейтрофилией и тяжелыми внекожными нарушениями, такими как нарушение функции печени, почечной недостаточностью, кардиогенным шоком [6].



Рисунок 1а. Пациент А. До начала терапии секукинумабом.

Пустулезный псориаз обычно считается идиопатическим, хотя генетические факторы играют определенную роль в восприимчивости к заболеванию. В ряде опубликованных работ по изучению иммунопатологических механизмов развития ГПП указана центральная роль гиперэкспрессии IL-36 или мутации с потерей функции его антагониста ИЛ-36R в патогенезе пустулезного псориаза. Неконтролируемая активация сигнального пути ИЛ-36 стимулирует продукцию медиаторов, например CCL20, MIP-1 β , ФНО- β , ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23, TGF- β , что ведет к дальнейшему развитию воспаления и возникновению ГПП [7, 8, 14, 15].

Провоцирующими и усугубляющими течение заболевания факторами считаются курение, инфекции, отказ от приема лекарств, например системных кортикостероидов, метотрексата и циклоспорина, фототерапия, стресс и беременность. Кроме того, использование ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α) может иногда вызывать парадоксальный запуск иммуно-опосредованных кожных заболеваний, включая пустулезный псориаз [9].

Лечение ППП определяется степенью и тяжестью заболевания. Хотя пустулезный псориаз отличается от бляшечного, большинство методов его лечения основано на традиционных подходах к лечению бляшечного псориаза [10]. Редкость случаев ГПП и рецидивирующе-ремиттирующий характер этого заболевания затрудняют проведение рандомизированных контролируемых клинических испытаний для изучения эффективности и безопасности лечения [11].

В связи с этим врачи-клиницисты в выборе терапии руководствуются опубликованными данными открытых исследований, описаниями клинических случаев и личным опытом.

Основные цели лечения – это быстрое купирование симптомов заболевания с учетом тяжести состояния путем воздействия на иммунологические механизмы системного воспаления и образования пустул, а также профилактика и (или) лечение бактериальных, грибковых или вирусных осложнений, представляющих угрозу для жизни пациента.

У большинства пациентов с симптомами легкой и средней степени тяжести происходит уменьшение

симптомов заболевания в результате терапии препаратами для местного лечения или фототерапии. Такие варианты вряд ли будут эффективными для пациентов с более тяжелым заболеванием. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в виде монотерапии или в сочетании с другими местными или системными препаратами являются эффективными методами лечения. Клинический опыт показывает, что ГИБП, обладающие наибольшей эффективностью при бляшечном псориазе, также с большей вероятностью будут эффективны при пустулезном псориазе. При этом известно, что в Японии для терапии ГПП у взрослых пациентов одобрены ГИБП, такие как ингибиторы ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб и бродалумаб) [12] и ингибитор ИЛ-23 (гуселькумаб) [13]. В сентябре 2021 года ингибитор ИЛ-17 секукинумаб был одобрен в Японии для терапии ГПП у детей.

В течение нескольких лет под нашим наблюдением находятся пациенты с ГПП, получающие ингибитор ИЛ-17 секукинумаб, результаты лечения которых мы бы хотели представить в этой статье.

Клинический случай 1

Пациент А., 1953 г.р. Анамнез заболевания: считает себя больной с 2011 года, когда впервые появились высыпания на коже конечностей, что ни с чем не связывает. Применяла различные стероидные наружные средства (ГКС) с временным эффектом. В марте 2015 года количество высыпаний существенно увеличилось, при использовании топических глюкокортикостероидов улучшения не наблюдалось. Обратилась в ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (ТОККВД), установлен диагноз «генерализованный пустулезный псориаз», в связи с остротой и распространенностью процесса госпитализирована в стационар ТОККВД, получила десенсибилизирующие, гепатопротекторные, антигистаминные препараты, наружно ГКС-мази, фотолечение. Процесс стабилизировался, и больная была выписана с клиническим улучшением. Стабильное состояние кожного процесса сохранялось в течение года. В дальнейшем пациент неоднократно получала лечение в стационарном



Рисунок 2а. Пациент А. Через 4 недели терапии.



Рисунок 2б. Пациент А. Через 24 недели терапии.



Рисунок 2в. Пациент А. Через 32 недели терапии.

отделении ТОККВД, с апреля 2016 по март 2018 года – с использованием метотрексата от 15 до 25 мг, плазмафереза, дезинтоксикационной терапии. Несмотря на проводимую терапию, псориазический процесс продолжал прогрессировать. В марте 2018 года (14.03.2018) в связи с тяжелым непрерывно рецидивирующим течением псориаза, торпидностью к системной терапии по решению врачебной комиссии была проведена инициация секукинумабом с дальнейшим лечением по схеме 300 мг подкожно раз в месяц (рис. 1а).

Дерматологический статус до назначения секукинумаба: кожный процесс распространенный, островоспалительный. Локализован на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, на коже туловища, представлен крупными инфильтрированными бляшками до 10 см диаметром, на поверх-

ности которых обильные пустулы, склонные к слиянию с образованием «гнойных озер», чешуе-корки желтого цвета, бляшки склонны к периферическому росту и слиянию, по периферии – венчик гиперемии, индексы площади тяжести псориаза (PASI) – 38,2, дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) – 17. Субъективно: мучительные жжение и зуд.

Через неделю после первой инъекции секукинумаба отмечалась стабилизация кожного процесса: уменьшились зуд и жжение в области высыпаний, прекратилось подсыпание свежих элементов. ΔPASI 75 достигнута через 8 недель лечения (рис. 2а, 2б, 2в). Полный регресс высыпаний ΔPASI 100 отмечен в октябре 2019 года, через 80 недель. В настоящий момент кожные покровы пациента свободны от высыпаний. Индекс PASI 0; ДИКЖ 0.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, смешанный нетоксический зоб, варикозная болезнь. Аллергоанамнез: ранее непереносимости лекарственных средств не отмечала. Семейный анамнез: наследственность не отягощена. В клинических анализах крови, биохимических анализах крови – без патологических изменений. Рентгенологически отмечаются начальные признаки дегенеративных изменений в суставах кистей.

Клинический случай 2

Пациент Б., 1987 г.р. Анамнез заболевания: считает себя больной с 2007 года, когда впервые появились высыпания на коже, сопровождающиеся зудом. Появление высыпаний ни с чем не связывает. В это же время присоединились боли в коленных и мелких суставах кистей и стоп. Обострения заболевания ранее носили ежегодный характер, преимущественно в осенне-весенний период. Получала лечение в ревматологическом отделении. В последующем обострения стали возникать более четырех раз в год с непродолжительными ремиссиями (рис. 3а).

Периодически получала лечение в условиях стационара в ТОККВД. В ноябре 2017 года в стационаре на-



Рисунок 3а. Пациент Б. До начала терапии секукинумабом.

часто лечение метотрексатом 15 мг подкожно раз в неделю, проведена дезинтоксикационная, гепатопротективная терапия, наружно – ГКС. Выписана с клиническим улучшением с рекомендациями по дальнейшему применению метотрексата, однако полной ремиссии кожного процесса не наступало. Ухудшение с декабря 2018 года, причину указать не может, на фоне проводимой в стационаре десенсибилизирующей, антигистаминной терапии, применении гепатопротекторов, метотрексата 15 мг подкожно раз в неделю, местной мазевой кератолитической и кортикостероидной терапии отмечалось появление свежих элементов, усилились боли в суставах, в связи с чем доза метотрексата была увеличена до 30 мг подкожно раз в неделю (№ 4) до стабилизации кожного процесса. На фоне постепенного снижения метотрексата до 15 мг возникало обострение кожного и суставного процессов.

В связи с тяжестью, распространенностью процесса, часто рецидивирующим течением, резистентностью к стандартной терапии, наличием суставного синдрома, по решению врачебной комиссии в сочетании с метотрексатом 15 мг внутримышечно раз в неделю был назначен апремиласт по 30 мг 2 раза в день, который пациент получила с 15.01 по 25.02.2019. На фоне применения отмечалась незначительная динамика кожного процесса, высыпания на коже и боли в суставах сохранялись.

В связи с неэффективностью терапии врачебная комиссия приняла решение провести лечение генно-инженерным препаратом. Назначен секукинумаб 300 мг подкожно по схеме с 26.02.2019.

Дерматологический статус до назначения секукинумаба: кожный процесс распространенный островоспалительный. Локализован на коже туловища, верхних и нижних конечностях с поражением ладоней кистей и подошв стоп. Высыпания представлены инфильтрированными крупными бляшками красно-бурого цвета с фестончатыми краями и крупнопластинчатым шелушением, на поверхности которых – пустулезные элементы с плотной крышкой и мутным содержимым размерами до 5 мм. В области молочных желез отмечается вскрытие пустул с образованием крупных эрозий – PASI 25,4, ДИКЖ 18. На фоне терапии отмечался



Рисунок 3б. Пациент Б. Через 12 недель терапии.

медленный регресс кожного процесса и уменьшение болей в суставах. Через 12 недель лечения Δ PASI 75 (рис. 3б).

Консультация ревматолога: псориатический спондилоартрит, двусторонний сакроилеит, энтезопатии, артрит суставов кистей и стоп, двусторонний гонартроз. АКТ 2. Функциональная недостаточность (ФН) I–II. Псориатическая артропатия, полиартрит с поражением суставов кистей, коленных. АКТ 2. ФН I–II. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз: лейкоциты $12,3 \times 10^9$ (4,8–10,8), выраженное ускорение СОЭ (93 мм/ч). УЗИ органов брюшной полости: хронический панкреатит. Киста тела поджелудочной железы. Диффузные изменения в печени. УЗИ почек и надпочечников: уплотнение ЧЛС обеих почек. Рентгенография коленного сустава в двух проекциях: коленный сустав – правый и левый. Мягкие ткани не изменены. Соотношение в суставах правильное. Остеопороз не определяется. R-суставные щели: медиально-клиновидная деформация со снижением высоты более 1/2, но до 2/3. Структура костной ткани не изменена. Кистовидные просветления не определяются. Эрозии не определяются. Остеолиз не визуализируется. Суставные поверхности уплощены. Контуры суставных поверхностей ровные, четкие. Субхондральный остеосклероз определяется небольшой. Остеофитоз краев суставных поверхностей визуализируется. Переломы



Рисунок 4а. Пациент П. До начала терапии секукинумабом.



Рисунок 4б. Пациент П. Через 12 недель терапии.

костей не определяются. Дополнение: надколенники не изменены. Небольшое сужение пателлофemorального промежутка с обеих сторон.

Заключение: двусторонний гонартроз II стадии. Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С, хронический панкреатит. Аллергологический анамнез без особенностей. Семейный анамнез: у отца – артропатический псориаз. В настоящее время у пациента на коже туловища и конечностях на месте разрешившихся псориатических элементов отмечаются гиперпигментные пятна (индексы PASI 0, ДИКЖ 0).

Клинический случай 3

Пациент П., 1987 г.р. Анамнез заболевания: считает себя больным псориазом с 2013 года, когда впервые появились высыпания на коже, сопровождающиеся зудом. Появление высыпаний ни с чем не связывает. Обострения заболевания отмечал ежегодно, преимущественно в осенне-весенний период. Процесс локализовался на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей и в небольшом количестве – на коже туловища, был представлен бляшками округлых очертаний розово-красного цвета размерами до 6–8 см с мелко- и среднепластинчатым шелушением. Регулярно получал амбулаторное и стационарное лечение в ТОККВД. На фоне проводимой десенсибилизирующей, антигистаминной терапии, приема гепатопротекторов, ПУВА-терапии, местной мазевой кератолитической и глюкокортикостероидной терапии процесс разрешался, ремиссии кожного процесса были до 6 месяцев.

В январе 2017 года получал терапию тофацитинибом 10 мг 2 раза в день 18 дней, был выписан с клиническим улучшением. Ремиссия до конца мая 2017 года, когда стал отмечать появление свежих папулезных и бляшечных элементов. Самостоятельно применял различные наружные препараты, в том числе кортикостероидные мази. С конца декабря 2017 года процесс приобрел генерализованный пустулезный характер (рис. 4а). В январе 2018 года решением врачебной комиссии было назначено лечение генно-инженерным препаратом секукинумаб 300 мг подкожно по схеме (18.01.2018).

Дерматологический статус до назначения секукинумаба: кожный процесс носил распространенный островоспалительный характер. На коже туловища, верхних и нижних конечностей – эритема розового-красного цвета, на поверхности – пустулезные элементы, сливающиеся между собой в обширные очаги, папулезные элементы с четкими границами неправильных очертаний розово-красного цвета размером от милиарных до нумулярных, склонные к периферическому росту и слиянию. На поверхности элементов – обильное среднепластинчатое шелушение (индекс PASI 34,7, ДИКЖ 25). Субъективно: зуд.

После 12 недель применения препарата процесс стабилизировался – Δ PASI 75. Через 24 недели применения секукинумаба клинические проявления псориаза разрешились на коже туловища, верхних конечностях, сохраняясь в нижней трети голеней – Δ PASI 90 (рис. 4б). Анамнез жизни: проживает в г. Тула. Экспертно-трудовой анамнез: работает. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа. Наличие болезней обмена, ИППП, туберкулеза, парентеральных инфекций отрицает. Консультация уролога: хронический простатит. Семейный анамнез: наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает. Результаты обследований: в клиническом анализе крови отмечалось ускорение СОЭ до 47 мм/ч. Остальные анализы без патологии. УЗИ предстательной железы: диффузные изменения предстательной железы.

В настоящее время у пациента кожные покровы туловища, верхних конечностей свободны от специфических высыпаний, сохраняются единичные папулезные элементы бледно-розового цвета с небольшим мелко-пластинчатым шелушением в нижней трети обеих голеней (PASI 1,2, ДИКЖ 0).

Обсуждение

Генерализованный пустулезный псориаз является тяжелым кожным процессом, сопровождающимся лихорадкой, нарушением общего состояния, значительно нарушающим качество жизни, возможным фатальным исходом [14–16]. ГПП плохо поддается стандартной терапии, используемой

для лечения других форм псориаза. Применение ацитретина, метотрексата, циклоспорина требует постоянного мониторинга клинических и биохимических анализов крови [1]. Нередко ретиноиды и цитостатические препараты оказывают гепатотоксическое и цитотоксическое действие, что приводит к необходимости прекращению лечения. Часто эффективность терапии невысока, требуется увеличение дозы, а значит, имеется увеличение рисков побочных реакций. Кроме того, ацитретин, являвшийся препаратом выбора для лечения генерализованного пустулезного псориаза, не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

Описанные нами случаи демонстрируют неэффективность терапии, применяемой в рутинной практике дерматолога. В двух случаях незначительное улучшение в течение ГПП отмечалось только при увеличении дозы метотрексата и заканчивалось при попытке снижения. Использовались высокотехнологичные методы лечения, однако достичь регресса не удавалось.

Лечение ингибитором ИЛ-17 секукинумабом во всех случаях привело к быстрой стабилизации кожного процесса и достижению стойкой ремиссии, сохраняющейся более 2 лет. Ни у одного пациента не было отмечено побочных реакций, мы не наблюдали токсических изменений печени и кроветворной системы, характерных для ретиноидов и цитостатиков.

Наши наблюдения показывают высокую эффективность секукинумаба в лечении ГПП с достижением длительной ремиссии кожного процесса, что подтверждается данными зарубежных исследователей [14, 17].

Список литературы / References

1. Федеральные клинические рекомендации «Псориаз» РОДВК 2020; <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Дата посещения сайта: 27.08.2021. Federal clinical guidelines 'Psoriasis' RODVK 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Date of visit to the site: 27.08.21.
2. Shah M, Al Aboud DM, Crane JS, et al. Pustular Psoriasis [updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537002>
3. Jeffrey J. Crowley, David M. Pariser & Paul S. Yamauchi (2021) A brief guide to pustular psoriasis for primary care providers, *Postgraduate Medicine*, 133: 3, 330–344, <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1831315>

4. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: A nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open*. 2015; 5 (1): e006450. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006450>
5. Menter A, Van Voorhees AS, Hsu S. Pustular Psoriasis: A Narrative Review of Recent Developments in Pathophysiology and Therapeutic Options. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Dec; 11 (6): 1917–1929. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00612-x>
6. Матушевская Е. В., Коновалова М. В., Владимиров Е. В., Свирищевская Е. В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019; 18 (5): 634–643. Matushevskaya EV, Kononova MV, Vladimirova EV, Svirshchevskaya EV. Pathogenesis and therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2019; 18 (5): 634–643. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051634>
7. Sawabe Y, Hayashi K, Kamata M, Nagata M, Fukaya S, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Komatsu H, Tanaka M, Sugiyama K, Tada Y Case of generalized pustular psoriasis with coexisting mutations in IL36RN and CARD 14. *J Dermatol*. 2019 Oct; 46 (10): e368–e370. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14909>
8. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15: 907–919.
9. Ciccarelli F, De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor alpha agents: a comprehensive review of the literature. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2016; 24: 169–74. PMID: 27663916.
10. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol*. 2018; 178: 614–8.
11. Melinda J. Gooderham, Abby S. van Voorhees & Mark G. Lebwohl (2019) An update on generalized pustular psoriasis, *Expert Review of Clinical Immunology*, 15: 9, 907–919, <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1648209>
12. Fujita H, Terui T, Hayama K, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*. 2018 Nov; 45 (11): 1235–1270.
13. MorphoSys. MorphoSys announces approval of Tremfya® (guselkumab) for the treatment of moderate to severe forms of psoriasis and psoriatic arthritis in Japan. 2018 Apr 6 [cited 2018 Nov 12]. Available from: <https://www.morphosys.com/media-investors/media-center/morphosys-announces-approval-of-tremfya-guselkumab-for-the-treatment>
14. López-Sánchez C, Falla LM, Roé-Crespo E, Arostegui JL, Mozos A, Bernal S, Izardio H, Baselga-Torres E Excellent response to secukinumab in an infant with severe generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2021 Jun; 48 (6): 907–910. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15673>
15. Zhou J, Luo Q, Cheng Y, Wen X, Liu J. Int An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis (Review). *J Mol Med*. 2021 Jun; 47 (6): 118. <https://doi.org/10.3892/jmm.2021.4951>
16. Komine M, Morita A. Generalized pustular psoriasis: current management status and unmet medical needs in Japan. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Sep; 17 (9): 1015–1027. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1961580>
17. Wilsman-Theis D, Schnell LM, Ralser-Isselstein V, Bieber T, Schön MP, Hüffmeier U, Mössner R. J Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. *Dermatol*. 2018 Jul; 45 (7): 850–854. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14318>

Статья поступила / Received 27.10.22
Получена после рецензирования / Revised 01.11.22
Принята в печать / Accepted 05.11.22

Сведения об авторах

Руднева Наталья Сергеевна, к.м.н., главный врач¹, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней (курс дерматовенерологии)², главный внештатный специалист – дерматовенеролог, косметолог Министерства здравоохранения Тульской области. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0002-0621-5518

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

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии³. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

¹ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, г. Тула
²Медицинский институт ФГБОУ «Тульский государственный университет», г. Тула
³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

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

Для цитирования: Руднева Н.С., Натарова Э.В., Круглова Л.С. Лечение пустулезного псориаза с применением ингибитора ИЛ-17А секукинумаба. *Медицинский алфавит*. 2022; (27): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-30-36>.

About authors

Rudneva Natalya S., PhD Med, chief physician¹, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases (Course of Dermatology and Venereology)², chief freelance specialist – dermatovenereologist, cosmetologist of the Ministry of Health of the Tula Region. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0002-0621-5518

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

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatology and Venereology and Cosmetology³. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

¹Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Tula, Russia

²Tula State University, Tula, Russia

³Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

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

For citation: Rudneva N.S., Natarova E.V., Kruglova L.S. Pustular psoriasis treated with IL-17a antibody secukinumab. *Medical alphabet*. 2022; (27): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-30-36>.



Новые подходы в терапии розацеа с сочетанными фенотипами

Ю. И. Матушевская

ГБУЗ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», г. Люберцы

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Розацеа – хронический кожный синдром, охватывающий различные комбинации потенциальных признаков и симптомов. Глобальные эпидемиологические исследования установили, что розацеа страдают 5,46% взрослого населения. Комбинированные методы (лекарственные средства и аппаратные методы, в том числе лазеры) в лечении розацеа имеют высокий потенциал. Актуальным является исследование эффективности ивермектина и лазерных технологий у пациентов с сочетанием подтипов розацеа.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 36 пациентов с сочетанием подтипов розацеа. В зависимости от терапии пациенты были распределены на две группы: I группа (18 пациентов) – пациенты получили процедуры неодимового лазера и топическую терапию ивермектином; II группа (16 пациентов) – топическую терапию с применением ивермектина. Оценка эффективности проводилась с использованием визиосканирования, с учетом дерматологического индекса GSS (Global Severity Score), дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС).

Результаты исследования. По данным суммарного индекса ДИШС, через 2 месяца наибольшая эффективность в купировании и воспаления, и сосудистого компонента наблюдалась в I группе (75,2%) несколько ниже – во II группе (49,5%). В дальнейшем отмечалось усиление эффекта: через 3 месяца суммарный индекс ДИШС в I группе снизился на 85,1%, в то время как во II группе – на 58,5%, через 6 месяцев суммарный индекс ДИШС в I группе снизился на 91,5%, в то время как во II группе – на 65,6%.

Выводы. Комбинированное применение неодимового лазера и ивермектина является высокоэффективным и безопасным методом терапии у пациентов с сочетанием эритемато-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов розацеа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: розацеа, папуло-пустулезный подтип, эритемато-телеангиэктатический подтип, сочетание подтипов, ивермектин, неодимовый лазер.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current issues in treatment of patients with combination of rosacea subtypes

Yu. I. Matushevskaya

Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary, Lyubertsy, Russia

SUMMARY

Relevance. Rosacea is a chronic skin syndrome that encompasses various combinations of potential signs and symptoms. Global epidemiological studies have found that 5.46% of the adult population suffers from rosacea. Combined methods (drugs and hardware methods, including lasers) in the treatment of rosacea have a high potential. Relevant is the study of the effectiveness of ivermectin and laser technologies in patients with a combination of subtypes of rosacea.

Material and methods. 36 patients with a combination of rosacea subtypes were under observation. Depending on the therapy, the patients were divided into two groups: group 1 (18 patients) – patients received neodymium laser procedures and topical therapy with ivermectin, group 2 (16 patients) – topical therapy using ivermectin. Efficiency was assessed using visioscanning, taking into account the dermatological index GSS (Global Severity Score), the dermatological index of the scale of symptoms (DISHS).

Research results. According to the total index of DISH after 2 months, the highest efficiency in stopping both inflammation and the vascular component was observed in group 1 (75.2%), somewhat lower – in group 2 (49.5%). month, the total DISH index in group 1 decreased by 85.1%, while in group 2 – by 58.5%, after 6 months the total DISH index in group 1 decreased by 91.5%, while in group 2 group – by 65.6%.

Conclusions. The combined use of neodymium laser and ivermectin is a highly effective and safe method of therapy in patients with a combination of erythematotelangiectatic and papulopustular rosacea subtypes

KEYWORDS: rosacea, papulo-pustular subtype, erythematotelangiectatic subtype, combination of subtypes, ivermectin, neodymium laser.

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

Актуальность проблемы

Розацеа – хроническое заболевание кожи, которое проявляется в основном в центральной части лица (щеки, подбородок, нос и центральная часть лба) и характеризуется эритематозными и воспалительными высыпаниями [1]. Считалось, что чаще всего розацеа встречается у взрослых людей среднего возраста со светлой кожей (типы Фицпатрика I и II) [2, 3], однако последние исследования показывают, что розацеа примерно одинаково встречается и у людей с темной кожей [4]. Общепризнанный обзор не выявил каких-либо различий в распространенности розацеа в зависимости от географической широты [5].

Заболеваемость розацеа находится в пределах 2–10% всех дерматологических заболеваний [4], при этом последние глобальные эпидемиологические исследования установили, что розацеа страдают 5,46% взрослого населения [6]. Клинические симптомы, в том числе стойкие, постоянное рецидивирование негативно влияют на качество жизни пациентов, их самовосприятие, социальную адаптацию, психоэмоциональную составляющую [7].

Розацеа подразделяется на различные подтипы в соответствии с клинической картиной [8]. В клиническом течении розацеа, помимо подтипов, целесообразно выделять

стойкие клинические признаки, которые присутствуют с различной степенью выраженности постоянно (эритема, телеангиэктазии, фиматозные изменения) и периодически возникающие симптомы (эритема, папулы, пустулы). Классификация розацеа в соответствии с определенными фенотипами крайне важна при выборе тактики ведения пациентов в плане достижения конечной цели и длительного контроля над заболеванием. [9].

В соответствии с обновленными рекомендациями ROSCO (2019) основной целью при лечении розацеа является достижение чистой или почти чистой кожи [10]. По мнению экспертов, основные подходы в терапии розацеа, предложенные в мировых рекомендациях, основаны на противовоспалительном и сосудосуживающем эффектах методов терапии [11]. Так, первой линией в терапии эритемато-телеангиэктатической подтип розацеа (ЭТПР) являются топические альфа-адреномодулирующие препараты, при папуло-пустулезной подтип розацеа (ПППР) рекомендована наружная терапия с применением топических препаратов – метронидазола, азелаиновой кислоты и ивермектина [9, 12–14]. Ивермектин является одним из наиболее эффективных топических препаратов. В ряде исследований было показано, что ивермектин способствует купированию всех симптомов ПППР, проявляя противовоспалительное и антипаразитарное действие [15, 16]. При резистентных и тяжелых формах ПППР рекомендуется сочетание местного лечения с системной терапией. Наиболее часто используются системные антибактериальные препараты (тетрациклины) [17], изотретиноин в низких дозах [18].

Для лечения розацеа разрабатывается все более широкий спектр немедикаментозных подходов. Лазер на иттрий-алюминиевом гранате с неодимом (Nd:YAG) используется для лечения сосудистых, воспалительных поражений розацеа и телеангиэктазий, в том числе резистентных к другим типам лазера [19, 20]. Важным преимуществом аппаратного лечения розацеа является быстрый и стойкий терапевтический эффект. Медикаментозная терапия часто используется в комплексе с аппаратными методами, что позволяет повысить эффективность проводимого лечения.

Изучение целесообразности применения комбинированного лечения с применением топической терапии и лазерных процедур у пациентов с различными подтипами розацеа и при их сочетании с разной степенью выраженности симптомов является актуальной задачей для разработки новых патогенетически обоснованных комплексных подходов к лечению этой категории больных.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 34 пациента с розацеа. Среди пациентов преобладали женщины – 22 (64,7%), лиц мужского пола было 12 (35,3%). Возраст пациентов варьировал в широких пределах – от 29 лет до 64 лет, средний возраст составил $34,7 \pm 3,1$ года. Длительность заболевания в среднем составила $3,2 \pm 0,7$ года. У всех пациентов были диагностированы смешанный подтип розацеа, сочетание эритемато-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов розацеа (ЭТПР + ПППР).

Пациенты, которые были включены в исследование, соответствовали критериям включения: возраст старше 18 лет; фототип кожи I–II–III по классификации Фитцпатрика; пациенты с сочетанием подтипов (ЭТПР + ПППР); подписание информированного согласия.

Критерии не включения в исследование: пациенты с заболеваниями в стадии декомпенсации; заболевания эндокринной системы (тиреотоксикоз, сахарный диабет в стадии декомпенсации), органов дыхания (активный туберкулез легких и др.), злокачественные новообразования; психические заболевания и поражения ЦНС; беременность и период лактации; прием фотосенсибилизирующих лекарств.

В зависимости от терапии пациенты методом простой рандомизации были распределены на две группы: I группа (18 пациентов) – пациенты получили процедуры неодимового лазера и топическую терапию ивермектином, II группа (16 пациентов) – топическую терапию с применением ивермектина. Пациентам I группы проводилась терапия с помощью неодимового лазера (1064 нм). В работе использовались следующие параметры Nd:YAG-лазера: мощность 90–110 Дж, плотность энергии 13–14 Дж/см², длительность импульса 5–12 мс, размер пятна 2–5 мм. На курс – четыре процедуры с интервалом 2 недели.

Ивермектин получали больные обеих групп по схеме: раз в сутки на ночь, в том числе на фоне применения фототерапии, до достижения состояния чистой кожи на протяжении 3–6 месяцев. Все пациенты получали базовую терапию: фотозащитные средства с SPF 30 и специализированную косметику, включающую средства для очищения и увлажняющий крем.

В работе проводилось визиосканирование, 3D-моделирование, которое позволяет визуализировать сосуды микроциркуляторного русла (наполнение кровотока) в реальном режиме времени, что позволяет судить о динамике сосудистого компонента (эритема стойкая, телеангиэктазии). Визиосканирование проводилось до курса терапии и после. Использовался цифровой аппарат 3D LifeViz Mini Quantificare с системой 3D.

В ходе исследования дерматологический статус оценивался с учетом дерматологического индекса GSS (Global Severity Score), дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС). ДИШС оценивался по двум показателям: воспалительные элементы от 0 (признак отсутствует) до 10 баллов (признак сильно выражен) и сосудистый компонент от 0 (признак отсутствует) до 10 баллов (признак сильно выражен), при этом суммарный ДИШС составлял от 0 до 20 баллов. Оценку результатов осуществляли через 2 и 6 месяцев (отдаленные результаты).

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

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп лечение переносили хорошо. Побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений не отмечалось ни в одной группе.

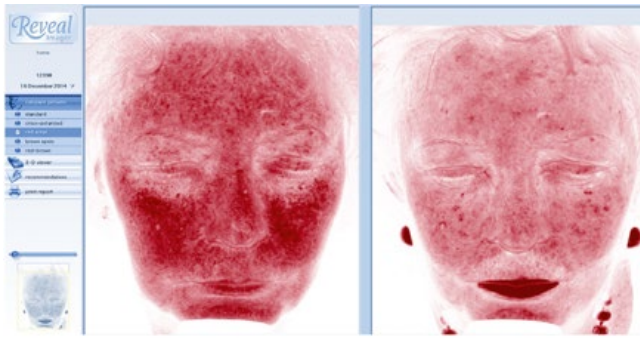


Рисунок 1. Пример 3D-моделирования у пациентки I группы (до терапии и через 2 месяца).

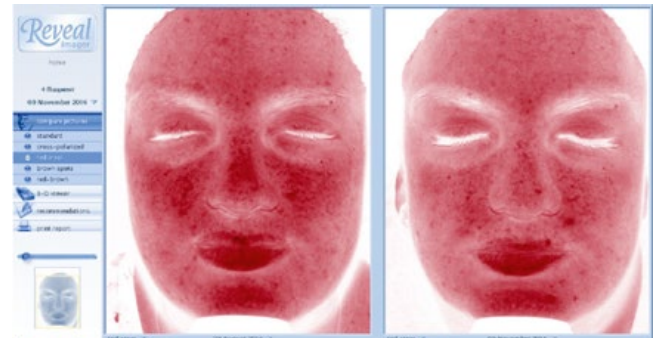


Рисунок 2. Пример 3D-моделирования у пациентки II группы (до терапии и через 2 месяца).

В соответствии с индексом GSS в I группе ($n = 18$) после применения комбинированной терапии у 10 (55,6%) пациентов отмечалась клиническая ремиссия (отсутствие эритемы и телеангиэктазий, разрешение папуло-пустулезных высыпаний), у 6 (33,3%) – значительное улучшение (отсутствие эритемы, единичные телеангиэктазии, полное купирование папуло-пустулезных элементов), у 2 (11,1%) отмечалось улучшение (сохранились незначительная эритема и единичные телеангиэктазии, уменьшение количества папуло-пустулезных элементов на 90%).

В соответствии с индексом GSS во II группе ($n = 16$) в результате монотерапии с применением ивермектина у 10 (62,5%) пациентов отмечалось значительное улучшение (сохранилась незначительная эритема, телеангиэктазии, купирование папуло-пустулезных элементов), у 6 (37,5%) отмечалось улучшение (сохранились незначительная эритема и единичные телеангиэктазии, уменьшение количества папуло-пустулезных элементов на 90%).

По данным визиосканирования с 3D-моделированием, в I группе отмечались уменьшение полнокровия сосудов микроциркуляторного русла, телеангиоэктазии, вне зависимости от диаметра сосудов, после терапии у большинства пациентов визуализировались лишь единичные сосуды (рис. 1). Во II группе отмечалась менее выраженная положительная динамика (рис. 2).

В соответствии с динамикой индекса ДИШС в отношении воспалительного компонента (папулы, пустулы) и сосудистого компонента отмечалась наибольшая эффективность в I группе (рис. 3).

В соответствии с динамикой индекса ДИШС через 2 месяца в I группе динамика показателя «воспалительный компонент» составила 77,6%, во II группе – 65,6%, динамика показателя «сосудистый компонент» в I группе составила 82,4%, во II группе – 26,6%, суммарный индекс ДИШС снизился на 75,2 и 49,5% в I и II группах соответственно (рис. 3). В дальнейшем отмечалось усиление эффекта: через 3 месяца суммарный индекс ДИШС в I группе снизился на 85,1%, в то время как во II группе – на 58,5%, через 6 месяцев суммарный индекс ДИШС в I группе снизился на 91,5%, в то время как во II группе – на 65,6% (рис. 3). Комбинация неодимового лазера и ивермектина показала преимущество, при этом следует отметить, что это происходило главным образом за счет суммации эффектов и взаимного потенцирования методов, а также выраженного положительного действия на сосудистый компонент клинической симптоматики. В отношении воспалительного компонента ивермектин показал высокую эффективность при применении в виде монотерапии.

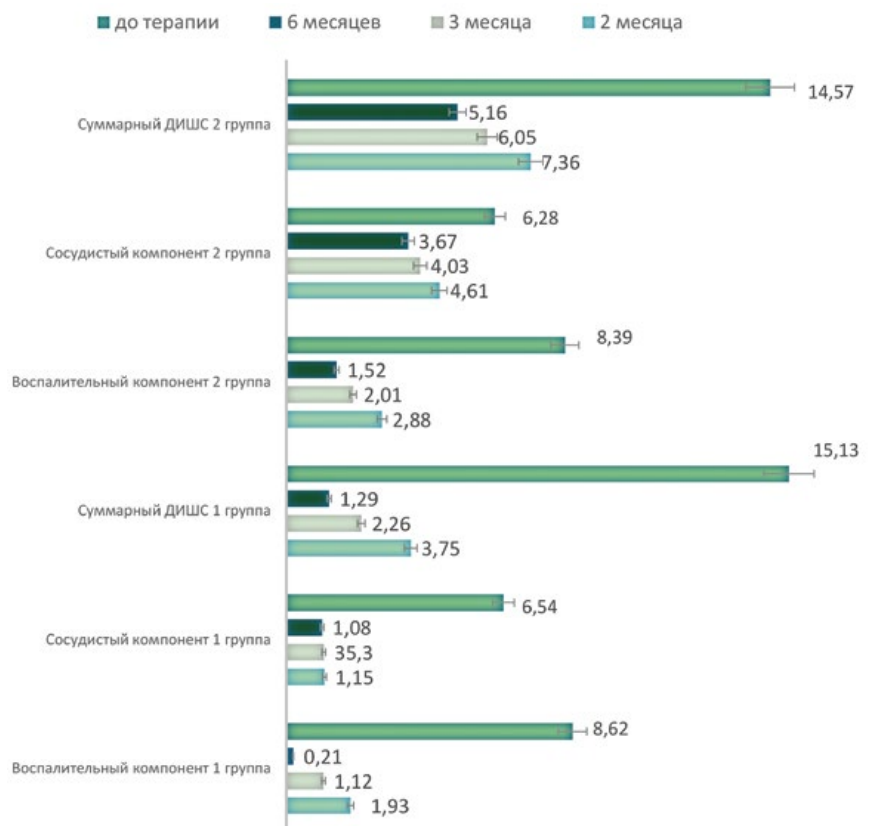


Рисунок 3. Показатели шкалы ДИШС (баллы) до терапии, после терапии, через 3 месяца, 6 месяцев.

Заключение

Таким образом, комбинированное применение неодимового лазера и ивермектина позволяет воздействовать на сосудистый и воспалительный компоненты розацеа у пациентов с сочетанием подтипов розацеа, вызывая высокий стойкий эффект.

Исходя из основных положений мировых рекомендаций, световая и лазерная терапия является безопасным и эффективным методом лечения эритемато-телеангиэктатической розацеа, существенно улучшающим качество жизни пациентов [21]. Одним из таких методов является неодимовый лазер на алюмо-иттриевом гранате (neodymium-doped yttrium aluminum garnet, Nd:YAG [1064 нм]). Неодимовый лазер широко применяется для лечения фоновой эритемы, для удаления стойких телеангиэктазий в области носа и крупных телеангиэктазий на коже лица у пациентов розацеа [22]. Авторы отметили ряд преимуществ неодимового лазера. Так, при применении Nd:YAG у пациентов с розацеа болевые ощущения были менее выражены в отличие от других аппаратных методов [23].

Доказательная база для прямых показаний использования световых и лазерных технологий для лечения папуло-пустулезного подтипа розацеа к настоящему моменту накоплена недостаточно. В последнее время в ряде исследований показано, что применение длинноимпульсного Nd:YAG-лазера (1064 нм) приводило к разрешению папуло-пустулезных высыпаний или к существенному уменьшению численности папуло-пустулезных высыпаний при розацеа [22, 24].

Дальнейшее изучение механизмов развития розацеа, актуализация многокомпонентности клинических проявлений заболевания (фенотипы, сочетание подтипов, стадийность течения, степень тяжести, присутствие симптомов в период ремиссии) представляются важными для более детализированного изучения эффективности разработанных комбинированных методик лазеротерапии у пациентов с другими подтипами розацеа, а также при сочетании подтипов.

Выводы

1. Комбинированное применение неодимового лазера и ивермектина является высокоэффективным и безопасным методом терапии у пациентов с сочетанием эритемато-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов розацеа.
2. Комбинированные методы терапии (неодимовый лазер + ивермектин) у пациентов с розацеа с сочетанием эритемато-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов розацеа (ЭТПР + ПППР) показали большую эффективность по сравнению с монотерапией (ивермектин).

Список литературы / References

1. 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.
2. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S, Emmanouilides S, Michailides C, Pagana G. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2005; 53 (5): 918–9.
3. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol*. May 2010; 90 (3): 269–73.
4. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun; 80 (6): 1722–1729.e7.
5. Tan J, Schofer H, Araviiskaia E, et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar 2016; 30 (3): 428–34.
6. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018 Aug; 179 (2): 282–289.
7. Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial Burden and Other Impacts of Rosacea on Patients' Quality of Life. *Dermatol Clin*. Apr 2018; 36 (2): 103–113.
8. Tan J, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Gallo R, Kautz G, Mannis M, Oon HH, Rajagopalan M, Steinhoff M, Thiboutot D, Troilell P, Webster G, Wu Y, van Zuren EJ, Schaller M. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017 Feb; 176 (2): 431–438.
9. Hampton PJ, Berth-Jones J, Duarte Williamson CE, Hay R, Leslie TA, Porter I, Raaz S, Seukeran D, Winn RT, Hashme M, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Manounah L. British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with rosacea 2021. *Br J Dermatol*. 2021 May 15.
10. M. Schaller, L.M.C. Almeida, A. Bewley et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel. *Br J Dermatol*. 2020 May; 182 (5): 1269–1276.
11. Juliandri Juliandri, Xiaoyan Wang, Zijing Liu, Jiawen Zhang, Yang Xu, Chao Yuan. Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: The differences. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Aug; 18 (4): 960–965.
12. Del Rosso JQ, Tangheiti E, Webster G, Stein Gold L, Thiboutot D, Gallo RL. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Jun; 12 (6): 17–24. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31360284; PMCID: PMC6624012.
13. Clanner-Engelshofen BM, Bernhard D, Dargatz S, Flaig MJ, Gielert U, Kinberger M, Klöve-korn W, Kuna AC, Lächli S, Lehmann P, Nast A, Pleyer U, Schaller M, Schäfer H, Steinhoff M, Schwennessen T, Werner RN, Zierhut M, Reinholz M. S2k guideline: Rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022 Aug; 20 (8): 1147–1165.
14. M. Schaller, L.M.C. Almeida, A. Bewley et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel. *Br J Dermatol*. 2020 May; 182 (5): 1269–1276.
15. Stein L, Kirick L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, Appell M, Steinhoff M, Lynde C, Liu H, Jacovella J. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014 Mar; 13 (3): 316–23. PMID: 24595578.
16. Taleb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, Jacovella J. Ivermectin Phase II study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015 Apr; 172 (4): 1103–10.
17. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett*. 2007 Mar; 12 (2): 1–5.
18. Sbidian E, Vicauf E, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, Chosidow O. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol*. 2016 Jun; 136 (6): 1124–1129.
19. Bernstein EF, Klugman A. Rosacea treatment using the new-generation, high-energy, 595 nm, long pulse-duration pulsed-dye laser. *Lasers Surg Med*. 2008 Apr; 40 (4): 233–9.
20. Salem SA, Abdel Fattah NS, Tantawy SM, El-Badawy NM, Abd El-Aziz YA. Neodymium-yttrium aluminum garnet laser versus pulsed dye laser in erythematotelangiectatic rosacea: comparison of clinical efficacy and effect on cutaneous substance (P) expression. *J Cosmet Dermatol*. 2013 Sep; 12 (3): 187–94.
21. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Софинская Г.В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. *Физиотерапевт*. 2018. № 4. С. 23–33. Agafonova E. V., Kruglova L. S., Sofinskaya G. V. Rosacea: current issues of therapy with the use of physical factors. *Physiotherapist*. 2018. No. 4. P. 23–33.
22. Say EM, Okan G. Treatment Outcomes of Long-Pulsed Nd: YAG Laser for Two Different Subtypes of Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015; 8 (9): 16–20.
23. Alam M, Voravutinnon N, Warycha M, Whiting D, Nodzenski M, Yoo S, West DP, Veledar E, Poon E. Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595-nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: A double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep; 69 (3): 438–43.
24. Шаршунова А.А., Круглова Л.С., Котенко К.В., Софинская Г.В. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритемато-телеангиэктатического подтипа розацеа. *Физиотерапия, бальнеология, реабилитация*. 2017. Том 16. № 6. С. 284–290. Sharshunova A. A., Kruglova L. S., Kotenko K. V., Sofinskaya G. V. Etiopathogenesis and possibilities of laser therapy for erythematotelangiectatic subtype of rosacea. *Physiotherapy, Balneology, Rehabilitation*. 2017. Vol. 16. No. 6. P. 284–290.

Статья поступила / Received 03.11.22
Получена после рецензирования / Revised 07.11.22
Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторе

Матушевская Юлия Игоревна, к.м.н., гл. врач. ORCID: 0000-0001-5995-6689

ГБУЗ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», г. Люберцы

Для переписки: Матушевская Юлия Игоревна.
E-mail: yuliya-matushevskaya@yandex.ru

Для цитирования: Матушевская Ю.И. Новые подходы в терапии розацеа с сочетанными фенотипами. *Медицинский алфавит*. 2022; (27): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-37-40>.

About author

Matushevskaya Yuliya I., PhD Med, chief physician. ORCID: 0000-0001-5995-6689

Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary, Lyubertsy, Russia

For correspondence: Matushevskaya Yuliya I.
E-mail: yuliya-matushevskaya@yandex.ru

For citation: Matushevskaya Yu.I. Current issues in treatment of patients with combination of rosacea subtypes. *Medical alphabet*. 2022; (27): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-37-40>.



Периоральный дерматит: современные методы терапии

А. С. Круглова, Л. А. Рубцова

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

РЕЗЮМЕ

Одной из наиболее частых причин развития периорального дерматита (ПД) является использование глюкокортикостероидов (местно, интраназально, ингаляционно, системно). Если ПД вызван топическими ГКС, их необходимо отменить (по мнению авторов, без использования щадящей методики снижения: уменьшение кратности нанесения ГКС и силы активности ГКС). При выраженном синдроме отмены целесообразно лечение начинать с нулевой терапии: или полный отказ от применения наружных средств, или примочки с ромашкой (по 5–10 минут 2 раза в день) с последующим использованием дерматолово-ихтиоловой пасты (экспозиция по нарастающей с 10 до 40 минут) на протяжении 7–10 дней, а также орошение гипохлоридной термальной водой (5–6 раз в сутки). При легкой степени тяжести периорального дерматита возможно назначение монотопической терапии, в том числе кремом с активированным цинком пиритионом и ингибиторами кальциневрина. Длительность терапии определяется индивидуально и в среднем составляет 1,0–1,5 месяца. При среднетяжелом и тяжелом течении к топической терапии следует добавить системные препараты – антибиотики тетрациклинового ряда (7–10 дней) или изотретиноин в низких дозах (2–4 месяца). Длительность терапии определяется индивидуально и в среднем составляет 2 месяца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: периоральный дерматит, стероидная розацеа, этиология, патогенез, терапия, активированный цинк пиритион.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Perioral dermatitis: Modern methods of therapy

L. S. Kruglova, L. A. Rubtsova

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

One of the most common causes of perioral dermatitis (PD) is the use of glucocorticosteroids (topically, intranasally, inhaled, systemically). If PD is caused by topical corticosteroids, they must be canceled (according to the authors, without using a sparing reduction technique: a decrease in the frequency of application of corticosteroids and the strength of corticosteroid activity). With a pronounced withdrawal syndrome, it is advisable to start treatment with 'zero' therapy: either a complete rejection of the use of external agents, or a lotion with chamomile (5–10 minutes 2 times a day) followed by the use of dermatol-ichthol paste (exposure in increasing from 10 minutes to 40 minutes) for 7–10 days, as well as irrigation with hypochlorite thermal water (5–6 times a day). With mild severity of oral dermatitis, monotopic therapy may be prescribed, including cream with activated zinc pyrithione and calcineurin inhibitors. The duration of therapy is determined individually and averages 1.0–1.5 months. In moderate to severe cases, topical therapy should be supplemented with systemic drugs: tetracycline antibiotics (7–10 days) or low-dose isotretinoin (2–4 months). The duration of therapy is determined individually and averages 2 months.

KEYWORDS: perioral dermatitis, steroid rosacea, etiology, pathogenesis, therapy, activated zinc pyrithione.

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

Введение

Периоральный дерматит (ПД, синонимы: стероидная розацеа, дерматит стюардесс, стероидиндуцированный дерматит) – это хроническое рецидивирующее заболевание кожи лица, проявляющееся эритематозно-папулезными, папуло-везикулезными, реже папуло-пустулезными высыпаниями преимущественно в периоральной области [1]. Чаще всего возникает у молодых женщин в возрасте 15–45 лет, диагностируется у 0,5–1,5% населения [1, 2]. Может встречаться и у детей, при этом максимальная заболеваемость отмечается у пациентов пубертатного возраста, причем чаще у мальчиков. Пациенты с I или II фототипом страдают данным заболеванием чаще [1]. Этиология ПД до конца не изучена, существует множество экзогенных и эндогенных факторов, способствующих развитию этого заболевания. У многих пациентов существует прямая связь между применением глюкокортикостероидных (ГКС) препаратов наружным, системным или ингаляционным способом и развитием периорального дерматита [1, 3, 4, 5]. Зачастую периоральный дерматит возникает у лиц с себорейным дерматитом, псориазом, атопическим дерматитом или другим дерматозом на фоне применения ГКС по поводу

лечения основного заболевания. Собственный опыт авторов показывает, что в развитии стероидной розацеа, когда в качестве триггерного фактора выступает топический кортикостероид, основную роль может играть индивидуальная чувствительность к ГКС, нежели класс кортикостероида и даже длительность его применения, хотя данные факторы, безусловно, играют определенную роль. Следует отметить, что любые топические препараты, включая косметические, могут привести к развитию данного состояния. Описаны случаи развития периорального дерматита после использования фторсодержащих зубных паст. Определенную роль может играть ультрафиолетовое излучение, прием контрацептивных препаратов, беременность, нарушение барьерной функции кожи, применение некоторых косметических продуктов, к примеру увлажняющих, очищающих, солнцезащитных средств, комбинированное использование увлажняющих средств и тональных основ, использование фторированной зубной пасты и, кроме того, жевательной резинки и зубных пломб. Фоновыми факторами развития ПД могут быть гормональные факторы (прием контрацептивных оральных препаратов, беременность), что подтверждается преобла-



Рисунок 1. Степени тяжести периорального дерматита.

данием лиц женского пола [1, 3, 4, 5]. При этом, по данным ряда авторов, применение оральных контрацептивов может порой улучшать течение ПД [3].

Развитие ПД сопровождается появлением характерных высыпаний: полусферические мелкие папулы, папуловезикулы и папулопустулы на диффузно воспаленной эритематозной коже, реже отмечаются телеангиэктазии и атрофия. Также процесс может локализоваться в периорбитальной области, в носогубных складках, распространяться на кожу подбородка и щек. Характерным признаком периорального дерматита является свободная от высыпаний бледная кожа в виде узкого ободка вокруг красной каймы губ. Типичными жалобами пациентов с периоральным дерматитом являются ощущение жжения, болезненности, реже зуда, а также стянутости и дискомфорта в области высыпаний. По клинической картине выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести периорального дерматита.

Если развитие периорального дерматита связано с ГКС, характерен синдром отмены в виде обострения процесса после отмены стероидного препарата. Как правило, ухудшение наступает через 5–10 дней после отмены и характеризуется яркой клинической картиной с выраженной отечностью, гиперемией и типичными элементами на их фоне, субъективными симптомами (зуд, гиперчувствительность, жжение, болезненность) [3]. Наиболее тяжелые формы ПД развиваются при длительном использовании стероидов (преимущественно галогенизированных ГКС) и могут переходить в гранулематозный подтип [3, 5]. При гранулематозной форме отмечают красно-коричневого цвета или цвета здоровой кожи папулы, локализованные на коже шеи, туловища, конечностей и лица, где воспалительные папулы могут сливаться в бляшки вокруг рта, процесс может распространяться на периорбитальную и периназальную области. При проведении витропрессии отмечается положительный симптом «яблочного желе». В редких случаях после разрешения элементов могут формироваться рубцы. Поражение глаз может сопровождаться блефаритом и халязионом.

Точный механизм патогенеза, посредством которого топические стероиды приводят к развитию периорального дерматита, до конца не ясен. Предполагают, что топические стероиды оказывают влияние на микрофлору, кожный барьер, вызывают местную иммуносупрессию, что может способствовать возникновению заболевания [3]. На течение ПД может влиять изменение микробиоты кожи, в частности

дрожжеподобные грибы рода *Candida* (включая *Candida albicans*) и облигатные анаэробные бактерии, а также клещи рода *Demodex* [3].

Для определения степени тяжести периорального дерматита используется индекс PODSI, с помощью которого оценивают выраженность клинических проявлений заболевания, таких как эритема, папулы и шелушение. Легкая степень тяжести ПД соответствует значениям индекса PODSI 0,5–2,5 балла, средняя – 3,0–5,5 баллов и тяжелая – 6,0–9,0 балла [1] (рис. 1).

Тактика лечения больных периоральным дерматитом зависит от причины и степени тяжести. В первую очередь пациентам следует избегать применения ГКС. Для пациентов с диагностированной легкой степенью тяжести достаточным бывает применение так называемой нулевой терапии, когда прекращение использования ГКС, других топических препаратов и косметических продуктов само по себе может быть эффективным. В таких случаях сокращение клинических проявлений можно ожидать в среднем в течение 2–4 недель [1, 3, 5]. При отсутствии эффекта от нулевой терапии назначают лекарственные препараты местно, системно или комбинированные методы в зависимости от степени тяжести ПД. Лекарственные методы лечения включают применение местных противомикробных и противовоспалительных средств, таких как метронидазол, клиндамицин, эритромицин, азелаиновая кислота, сульфациламид натрия, цинк пиритион, пимекролимус или такролимус. Имеются единичные данные об эффективности топического применения ивермектина. У пациентов с тяжелой степенью ПД, а также у пациентов с устойчивым к местной терапии течением заболевания применяют системную терапию антибиотиками тетрациклинового ряда, такими как тетрациклин и доксициклин, при их непереносимости или противопоказаниях назначают эритромицин [1, 3, 4, 5, 6]. При рефрактерном течении заболевания с отсутствием эффекта от антибактериальной терапии применяют изотретиноин [1]. Изотретиноин следует назначать в низких дозах, например 8–10 мг в сутки ежедневно или через день, такая стратегия позволяет избежать развития ретинового дерматита, ксероза, что может ухудшить течение ПД. В последнее время также успешно используются противопаразитарные средства празиквантел и ивермектин [5, 7]. По-прежнему актуальным является использование наружных рецептурных средств – дерматолово-ихтиоловой пасты, адреналиновых примочек и т.д. В комплексе с топической и системной терапией, по нашему мнению, весьма полезно назначение примочек с ромашкой, орошение гипохлоридной термальной водой. Из физиотера-

певтических процедур возможно проведение микрофоковой терапии, низкоинтенсивной лазерной, ультразвуковой или магнитной терапии [8, 9].

Материал и методы

Под наблюдением находилось 52 пациента с периоральным дерматитом в возрасте от 32 до 56 лет, преимущественно женского пола (75%). У всех пациентов провоцирующим фактором развития ПД являлось применение глюкокортикостероидов: 43 пациента использовали топические ГКС, 4 пациента – интраназально, 3 пациента – ингаляционно и 2 пациента – системные ГКС. Длительность применения ГКС до момента развития ПД варьировала от 2 месяцев до полутора лет. Многие пациенты, получавшие топические ГКС, предпринимали попытки отмены препаратов, но при развитии дерматита отмены возобновляли их использование.

В зависимости от степени тяжести пациенты были распределены на три группы:

- 1-я группа ($n = 18$) – легкое течение (PODSI: 0,5–2,5 балла);
- 2-я группа ($n = 13$) – среднетяжелое течение (PODSI: 3,0–5,5 балла);
- 3-я группа ($n = 21$) – тяжелое течение (PODSI: 6,0–9,0 балла).

Пациенты первой группы получали топическую терапию активированным цинком пиритионом (крем Скин-кап) и ингибитором кальциневрина (крем Пимекролимус) на протяжении 1,0–1,5 месяца. Пациентам второй группы назначалась системная терапия доксициклином 100 мг 2 раза в сутки 10 дней и топическая терапия активированным цинком пиритионом (крем Скин-кап), ингибитором кальциневрина (крем Пимекролимус) на протяжении 1,0–1,5

месяца. Пациенты третьей группы получали системную терапию изотретиноином 8 мг ежедневно 2 месяца и топическую терапию активированным цинком пиритионом (крем Скин-кап) и ингибитором кальциневрина (крем Пимекролимус) на протяжении 4 месяцев. Пациентам с выраженным синдромом отмены перед назначением лекарственных препаратов проводили «нулевую» терапию: примочки с ромашкой (по 5–10 минут 2 раза в день) с последующим использованием дерматолово-ихтиоловой пасты (экспозиция по нарастающей с 10 до 40 минут) на протяжении 7–10 дней, а также орошение гипохлоридной термальной водой (5–6 раз в сутки).

Результаты исследования

В результате терапии у всех пациентов удалось достичь клинической ремиссии заболевания – PODSI 0 баллов. Все пациенты переносили лечение хорошо и удовлетворительно, что зависело от исходной степени тяжести и степени выраженности дерматита отмены. Для улучшения комплаенса больных назначенному лечению всем рекомендовалось использование специализированной дерматокосметики с маркировкой для чувствительной кожи. Важными факторами успешного лечения пациентов с пероральным дерматитом являются информирование пациента о необходимости полного отказа от использования ГКС и психологическая поддержка на протяжении всего лечения.

Выводы

1. Одной из наиболее частых причин развития периорального дерматита является использование глюкокортикостероидов (местно, интраназально, ингаляционно, системно).
2. Если ПД вызван топическими ГКС, их необходимо отменить (по мнению авторов, без использования щадящей методики снижения: уменьшение кратности нанесения ГКС и силы активности ГКС). При выраженном синдроме

Клинические примеры



Рисунок 2. Пациентка Н. Диагноз: периоральный дерматит легкой степени тяжести. Лечение: топическая терапия кремом Скин-кап, орошение гипохлоридной термальной водой.



Рисунок 3. Пациентка К. Диагноз: периоральный дерматит легкой степени тяжести. Лечение: топическая терапия кремом Скин-кап, орошение гипохлоридной термальной водой.

- отмены целесообразно лечение начинать с «нулевой» терапии: или полный отказ от применения наружных средств, или примочки с ромашкой (по 5–10 минут 2 раза в день) с последующим использованием дерматолово-ихтиоловой пасты (экспозиция по нарастающей с 10 до 40 минут) на протяжении 7–10 дней, а также орошение гипохлоридной термальной водой (5–6 раз в сутки).
3. При легкой степени тяжести перорального дерматита возможно назначение монотопической терапии, в том числе кремом с активированным цинком пиритионом и ингибиторами кальциневрина. Длительность терапии определяется индивидуально и в среднем составляет 1,0–1,5 месяца.
 4. При среднетяжелом и тяжелом течении к топической терапии следует добавить системные препараты – антибиотики тетрациклинового ряда (7–10 дней) или изотретиноин в низких дозах (2–4 месяца). Длительность терапии определяется индивидуально и в среднем составляет 2 месяца.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Перiorальный дерматит. М.: РОДВК. 2020. Clinical guidelines. Perioral dermatitis. Moscow: RODVK. 2020. In Russian.
2. Hoepfner A. et al. Rosacea and perioral dermatitis: A single-center retrospective analysis of the clinical presentation of 1032 patients. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2020. V. 18. No. 6. P. 561–570. <https://doi.org/10.1111/ddg.14120>
3. Tolaymat L., Hall M.R. Perioral Dermatitis. 2022 May 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30247843.
4. Searle T., Ali F.R., Al-Niaimi F. Perioral dermatitis: Diagnosis, proposed etiologies, and management. Journal of Cosmetic Dermatology. 2021. V. 20. No. 12. P. 3839–3848. <https://doi.org/10.1111/jocd.14060>
5. Kang S. et al. Fitzpatrick's Dermatology 9th Edition. Vol. 2. 2 vols. 2019.
6. Gray N.A. et al. Pharmacological interventions for periorificial (perioral) dermatitis in children and adults: A systematic review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022. V. 36. No. 3. P. 380–390. <https://doi.org/10.1111/jdv.17817>
7. Charnowski S., Wollenberg A., Reinholz M. Perioral dermatitis successfully treated with topical ivermectin. Annals of Dermatology. 2019. V. 31. No. Suppl. P. S27–S28. <https://doi.org/10.5021/ad.2019.31.S27>
8. 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. In Russian.
9. Круглова Л. С., Котенко К. В., Корчажнина Н. Б., Турбовская С. Н. Физиотерапия в дерматологии. Москва. ГЭОТАР. 2016. 304 с. Kruglova L. S., Kotenko K. V., Korchazhnikina N. B., Turbovskaya S. N. Physiotherapy in dermatology. Moscow. GEOTAR. 2016. 304 p. In Russian.

Статья поступила / Received 07.11.22

Получена после рецензирования / Revised 11.11.22

Принята в печать / Accepted 14.11.22

Сведения об авторах

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

Рубцова Л. А., ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: lubovrubtz@gmail.com

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, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Rubtsova L. A., resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: lubovrubtz@gmail.com

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Круглова Л. С., Рубцова Л. А. Перiorальный дерматит: современные методы терапии. Медицинский алфавит. 2022; (27): 41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-41-44>.

For citation: Kruglova L.S., Rubtsova L.A. Perioral dermatitis: Modern methods of therapy. Medical alphabet. 2022; (27): 41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-41-44>.



Особенности течения ветряной оспы и вакцинация детей с врожденным буллезным эпидермолизом от вируса *Varicella zoster*: результаты ретроспективного и проспективного исследования

Э. И. Пильгуй¹, Н. Н. Мурашкин^{1,2,4}, С. Г. Макарова^{1,3}, М. Г. Галицкая¹, Д. С. Ясаков¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом (ББЭ) имеют повышенный риск развития кожных инфекций. У данной категории пациентов к таким осложнениям может приводить заражение вирусом ветряной оспы (*Varicella zoster virus*, VZV).

Цель исследования. Оценить тяжесть течения ветряной оспы (ВО) и иммунный статус пациентов с ББЭ, перенесших ВО в анамнезе. Изучить эффективность и безопасность вакцины от ветряной оспы у пациентов с ББЭ.

Методы. В ходе исследования были сформированы две группы: дети с ББЭ, перенесшие ВО в анамнезе (группа 1), дети, получившие одну дозу вакцины от ВО (группа 2). Тяжесть течения ветряной оспы у детей из группы 1 оценивалась на основании данных опроса. Иммунный статус участников групп 1 и 2 определялся по уровню сывороточных антител IgG к VZV методом иммуноферментного анализа. Безопасность иммунизации от ветряной оспы детей с ББЭ оценивалась по количеству нежелательных явлений в поствакцинальном периоде.

Результаты. В исследование включены 16 детей с ББЭ, перенесших ветряную оспу в анамнезе, и 30 детей с ББЭ, которым была проведена вакцинация от ветряной оспы. Согласно опросу, в группе 1 легкое течение ветряной оспы было у 5 (31,25%) человек, средняя степень тяжести – у 8 (50,00%) детей, у 3 (18,75%) детей отмечалось тяжелое течение заболевания. По результатам лабораторных данных, у 15 (94,00%) детей сформировался достаточный уровень защитных антител после перенесенного заболевания. 30 пациентам была проведена иммунизация первой дозой вакцины от ветряной оспы. У подавляющего числа пациентов сформировался уровень защитных антител к вирусу ветряной оспы. У всех пациентов не было отмечено серьезных нежелательных явлений и ухудшения основного заболевания в поствакцинальном периоде.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о хорошем профиле безопасности и эффективности первой дозы вакцины от ветряной оспы и позволяют приступить к дальнейшим наблюдениям по завершению курса иммунизации детей с ББЭ от данной инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный буллезный эпидермолиз, дети, ветряная оспа, вакцинация, безопасность, эффективность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Н. Н. Мурашкин – получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, «Зелдис-Фарма». Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Features of course of chickenpox and immunization of children with congenital epidermolysis bullosa from *Varicella zoster virus*: Results of retrospective and prospective study

E. I. Pilguy¹, N. N. Murashkin^{1,2,4}, S. S. Makarova^{1,3}, M. G. Galitskaya¹, D. S. Yasakov¹

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

³Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Patients with congenital epidermolysis bullosa (CEB) are at increased risk of developing skin infections. In this category of patients, infection with the varicella zoster virus (VZV) can lead to such complications.

Purpose of the study. To assess the severity of Varicella (VA) and the immune status of patients with CEB who had a history of VA. To study the efficacy and safety of the varicella vaccine in patients with CEB.

Methods. During the study, two groups were formed: children with CEB who had a history of VO (group 1), children who received one dose of vaccine against VO (group 2). The severity of chickenpox in children from group 1 was assessed based on the survey data. The immune status of participants in groups 1 and 2 was determined by the level of serum IgG antibodies to VZV by enzyme immunoassay. The safety of immunization against varicella in children with CEB was assessed by the number of adverse events in the post-vaccination period.

Results. The study included 16 children with CEB who had a history of chickenpox and 30 children with CEB who were vaccinated against chickenpox. According to the survey, in group 1 5 (31.25%) people had mild chickenpox, 8 (50.00%) children had moderate severity, and 3 (18.75%) children had a severe course of the disease. According to the results of laboratory data, in 15 (94.00%) children, a sufficient level of protective antibodies was formed after the disease. Thirty patients were immunized with the first dose of varicella vaccine. The vast majority of patients developed a level of protective antibodies to the varicella-zoster virus. All patients did not have serious adverse events and worsening of the underlying disease in the post-vaccination period.

Conclusion. The data obtained indicate a good safety profile and efficacy of the first dose of the varicella vaccine and allow us to proceed with further observations after the completion of the course of immunization of children with CEB against this infection.

KEYWORDS: congenital epidermolysis bullosa, children, chickenpox, vaccination, safety, efficacy.

CONFLICT OF INTEREST. N. N. Murashkin has received research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis and scientific consulting fees from Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis-Pharma. The rest of authors confirmed no conflict of interest.

Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз – это совокупность редких генетически и фенотипически неоднородных форм заболевания, характерным клиническим симптомом которых является спонтанное и (или) в результате минимальной драматизации образование пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках. Помимо поражения кожного покрова и слизистых, различные типы и подтипы буллезного эпидермолиза характеризуются мультисистемными, в том числе иммунологическими осложнениями [1, 2].

Обширное поражение кожного покрова у детей с ВБЭ приводит к нарушению его барьерных функций, тем самым способствует высокому риску присоединения кожных инфекций [3, 4]. Значительные потери белка, макро- и микроэлементов через раневые поверхности, иммунологические и гематологические отклонения увеличивают риск инфекционных осложнений у детей с ВБЭ [5, 6].

До настоящего времени не создано эффективных методов лечения ВБЭ, поэтому одним из важных терапевтических подходов продолжает оставаться профилактика инфекционных осложнений [7, 8], важным аспектом которой может быть своевременная иммунизация, препятствующая развитию вакциноуправляемых инфекций у детей с ВБЭ.

Особую опасность для пациентов с ВБЭ представляют заболевания, сопровождающиеся эфлоресценциями, приводящими к нарушению целостности кожного покрова. Одним из таких заболеваний является ветряная оспа.

Ветряная оспа – это острое высококонтагиозное вирусное заболевание с повсеместным распространением, восприимчивость к которому составляет 95–100%. Заболевание характеризуется везикулярными высыпаниями и зудом с волнообразным их появлением. У детей, не страдающих хроническими заболеваниями, ветряная оспа в большинстве случаев представляет собой самокупирующееся заболевание [9, 10]. У иммунокомпрометированных пациентов возможны осложнения, связанные с гематогенным распространением и диссеминацией вирусных частиц, а также вторичной стафилококковой и (или) стрептококковой суперинфекцией [10, 11].

Вирус ветряной оспы является также этиологическим фактором развития опоясывающего герпеса. Во многих странах ветряная оспа и опоясывающий герпес переходят в категории инфекций, управляемых вакцинопрофилактикой [12].

В соответствии с современными международными рекомендациями, врожденный буллезный эпидермолиз не является противопоказанием для вакцинации. Однако иммунизация детей в Российской Федерации затруднена, это обусловлено отсутствием у врачей достаточного опыта курации пациентов с ВБЭ в связи с редкой встречаемостью данной нозологии [5].

Материалы и методы

Проведено ретроспективное и проспективное когортное исследование.

Исследование проводилось с 2020 по 2022 год на базе дерматологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (далее – НМИЦ здоровья детей).

В исследование включено 46 детей с подтвержденным диагнозом врожденного буллезного эпидермолиза.

Все участники были разделены на две группы: дети, перенесшие ветряную оспу в анамнезе ($n = 16$) и дети, получившие одну дозу вакцины от ветряной оспы ($n = 30$).

Средний возраст пациентов группы 1 в период течения ветряной оспы составлял $7,6 \pm 4,2$ года (диапазон от 6 месяцев до 7 лет 7 месяцев). В эту группу вошло 8 пациентов с дистрофической и 8 – с простой формой ВБЭ. В группе 2 средний возраст на момент вакцинации составлял $5,1 \pm 18,4$ года (диапазон от 1 года 4 месяцев до 16 лет 8 месяцев); дистрофическая форма была у 24 детей, и 6 детей имели простую форму ВБЭ.

Оценка тяжести течения ВО у пациентов с ВБЭ проводилась исходя из анамнестических данных пациентов с ВБЭ согласно критериям тяжести [9].

Легкая форма – температура тела $37,5\text{--}38,5^\circ\text{C}$ в течение 2–3 суток, симптомы интоксикации отсутствуют или выражены незначительно. Высыпания необильные – до 10 элементов, продолжаются 2–3 дня, исчезают бесследно.

Среднетяжелая форма – температура $38,6\text{--}39,5^\circ\text{C}$ в течение 3–5 суток, симптомы интоксикации выражены умеренно, высыпания обильные – более 10 элементов, в том числе на слизистых оболочках, продолжаются 5–7 суток.

Тяжелая форма – температура выше $39,6^\circ\text{C}$ в течение 7–10 суток, высыпания крупные, обильные, с поражением слизистых оболочек, ладоней и подошв, длительность высыпаний – 7–8 дней, после разрешения высыпаний остаются рубцы. Характерно развитие осложнений, обострения хронических заболеваний пациента.

Иммунный статус детей с ВБЭ, перенесших ВО в анамнезе, оценивался по уровню IgG к вирусу ветряной оспы (IgG VZV).

Образцы сывороток забирались у детей с ВБЭ, перенесших ветряную оспу, в анамнезе в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Сыворотки крови хранились при температуре -75°C .

Концентрацию IgG VZV в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора Liaison VZV Ig G. Нижний порог чувствительности теста равен 150 мМЕ/мл.

Иммунизация от ветряной оспы осуществляется в результате введения двух доз живой аттенуированной вакцины с интервалом не менее 6 недель между введениями [13]. В данном исследовании оценивали безопасность и эффективность первой дозы вакцины от ВО.

Введение живой аттенуированной вакцины против вируса ветряной оспы детям с ВБЭ проводилось подкожно в дозе 0,5 мл в область дельтовидной мышцы или переднебоковую область бедра.

Эффективность иммунизации оценивали по результатам содержания сывороточных антител не ранее чем через 6 недель после введения первой дозы вакцины. Положительным считался результат с уровнем IgG VZV ≥ 150 мМЕ/мл.

Оценка нежелательных явлений (НЯ) после вакцинации от ветряной оспы пациентов с ВБЭ проводилась в три этапа [14].

1 этап – первые 30 минут после вакцинации для выявления острых аллергических реакций.

Таблица 1

Характеристика тяжести течения ветряной оспы у детей группы 1

Параметры	Дети с простой формой БЭ (n = 8)			Дети с дистрофической формой БЭ (n = 8)			p
	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	
Возраст на момент течения ВО (лет)	0,75–6,00	4,3 ± 1,7	4,5 (3,9; 5,2)	0,5–8,0	3,3 ± 2,5	2,25 (1,9; 5,0)	0,38
Длительность лихорадки, дней	1–3	2,3 ± 0,7	2 (2; 3)	2–5	2,7 ± 1,1	2 (2; 3)	0,60
Максимальное значение температуры тела (°C)	37,3–39,5	37,9 ± 0,8	37,5 (37,5; 38,3)	36,7–38,5	37,8 ± 0,7	38,0 (37,3; 38,4)	0,96
Число элементов в период болезни, шт.	<10	3 (37,5)			6 (75,0)		0,18
	>10	5 (62,5)			2 (25,0)		0,18
Число детей с высыпаниями на слизистых (%)		3 (37,5)			3 (37,5)		1,00
Наличие интоксикации (%)		3 (37,5)			6 (75,0)		0,18
Наличие вторичной инфекции (%)		2 (25,0)			1 (12,5)		0,60
Доля детей с ухудшением основного заболевания (%)		5 (62,5)			5 (62,5)		1,00

2 этап – с 1-х по 5-е сутки для регистрации обычных местных реакций (болезненность; отек; покраснение, не превышающее 8 см в диаметре в месте инъекции).

3 этап – с 5-х по 15-е сутки для регистрации системных реакций (появление элементов, характерных для ветряной оспы; повышение температуры; мышечная и головная боль).

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 25.0 (IBM, США). Определение нормальности распределения проводилось с помощью критерия Шапиро – Уилка. Описание количественных данных представлено с указанием среднего значения, стандартного отклонения, медианы и квартилей. Сравнение количественных данных между группами выполнено с использованием критериев Стьюдента или Манна – Уитни в зависимости от типа распределения данных. Оценка качественных данных проведена с использованием критерия хи-квадрат. Различия оценивались как достоверные при $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 13 от 20.11.2020). Перед началом исследования родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше подтверждали участие письменным информированным согласием.

Результаты

В группе детей, переболевших ветряной оспой, у 9 (56,25%) количество высыпных элементов было менее 10, у 7 (43,74%) – более 10, у 6 (37,50%) детей имелись высыпания на слизистой полости рта. Ухудшение основного заболевания выявлено у 10 (62,50%), наличие симптомов интоксикации – у 9 (56,25%) детей. В 3 (18,75%) случаях течение ветряной оспы у детей осложнилось вторичной инфекцией (табл. 1). Как видно из представленных в таблице данных, показатели тяжести течения болезни значимо не различались в группах детей с простой и дистрофической формой заболевания.

Согласно анамнестическим данным, тяжесть течения ветряной оспы была оценена как легкая у 5 (31,25%) детей, среднетяжелая – у 8 (50,00%) детей, тяжелое состояние отмечалось у 3 (18,75%) детей группы 1 (рис. 1).

В течение исследования всем детям группы 1 проведено определение уровня IgG к вирусу ветряной оспы

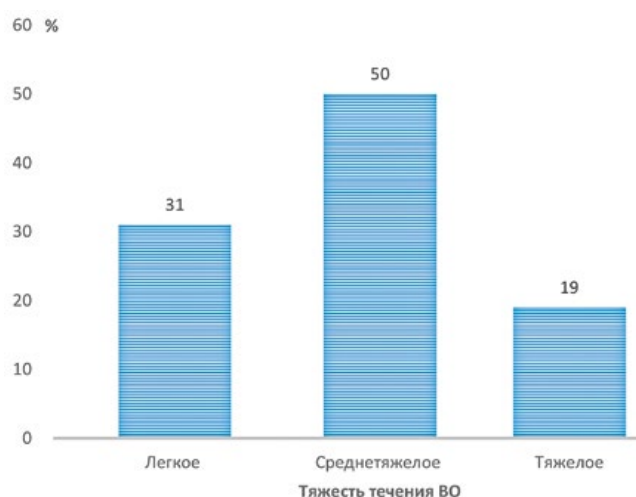


Рисунок 1. Оценка тяжести течения ветряной оспы у детей с ВБЭ.

в интервале от 1 года до 14 лет после перенесенного заболевания. Исследование показало, что у 94% (15 детей) сформировался защитный уровень антител (≥ 150 мМЕ/мл) после перенесенного заболевания, у 1 ребенка уровень антител оказался ≤ 150 мМЕ/мл (табл. 2). Остальные демонстрировали весомую напряженность иммунного ответа. При статистическом анализе выявлены различия на уровне тенденции к более высоким уровням антител у детей с дистрофической формой БЭ.

В группе 2 после иммунизации одной дозой вакцины против ветряной оспы проведено определение уровня защитных антител в разные интервалы времени от 1 года до 7 лет. У 27 (90%) детей выявлена сероконверсия, у 3 (10%) детей уровень IgG к вирусу ветряной оспы был менее 150 мМЕ/мл (табл. 3).

Анализ безопасности вакцинации показал, что в течение первого этапа поствакцинального периода у 100% детей группы 2 отмечалось отсутствие острых аллергических реакций. На втором этапе наблюдения местные реакции (болезненность, гиперемия в месте инъекции) отмечены у 4 (13%) детей группы, повышение температуры тела зафиксировано у 2 (6%) детей на третьем этапе (рис. 2). Ни у одного пациента не было отмечено ухудшения основного заболевания в поствакцинальном периоде.

Таблица 2

Характеристика иммунного ответа у детей группы 1

Параметры	Дети с простой формой БЭ (n = 8)			Дети с дистрофической формой БЭ (n = 8)			p
	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	
Возраст (лет)	0,75–6,00	4,3 ± 1,7	4,5 (3,9; 5,2)	0,5–8,0	3,3 ± 2,5	2,25 (1,9; 5,0)	0,380
Период, прошедший с момента окончания болезни (лет)	1–14	6,5 ± 4,9	5,0 (2,8; 10,5)	4–12	7,4 ± 3,3	7,5 (4,0; 9,5)	0,680
Доля детей с титром IgG к VZV ниже 150 мМЕ/мл (%)	1 (12,5)			–			–
Уровень IgG к VZV до 4000 мМЕ/мл	731–2248	1325,9 ± 730,1	1487,0 (939,0; 1773,5)	971–3988	2478,4 ± 1247,4	2124 (1516,0; 3617,0)	0,061*
Доля детей с титром IgG к VZV выше 4000 мМЕ/мл (%)	1 (12,5)			1 (12,5)			1,000

Примечание: * – тенденция к статистической значимости различий.

Таблица 3

Характеристика иммунного ответа у детей группы 2

Параметры	Дети с простой формой БЭ (n = 6)			Дети с дистрофической формой БЭ (n = 24)			p
	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	Min-max	M ± SD	Me (25; 75)	
Возраст (лет)	1,0–5,5	3,5 ± 1,6	3,9 (2,7; 4,5)	1,6–16,8	6,2 ± 4,4	4,3 (3,3; 8,2)	0,27
Период, прошедший с момента получения 1 дозы вакцины от VZV (лет)	3–5	3,3 ± 0,8	3,0 (3,0; 3,0)	1–7	3,0 ± 1,5	3,0 (2,0; 3,0)	0,35
Доля детей с титром IgG к VZV выше 4000 мМЕ/мл (%)	–			2 (8,3)			–
Уровень IgG к VZV до 4000 мМЕ/мл	163–3899	1600,7 ± 1755,5	1170,5 (263,5; 2507,7)	180–3765	1712,4 ± 988,0	1614 (906; 2303)	0,69
Доля детей с титром IgG к VZV ниже 150 мМЕ/мл (%)	2 (33,3)			1 (4,2)			0,10

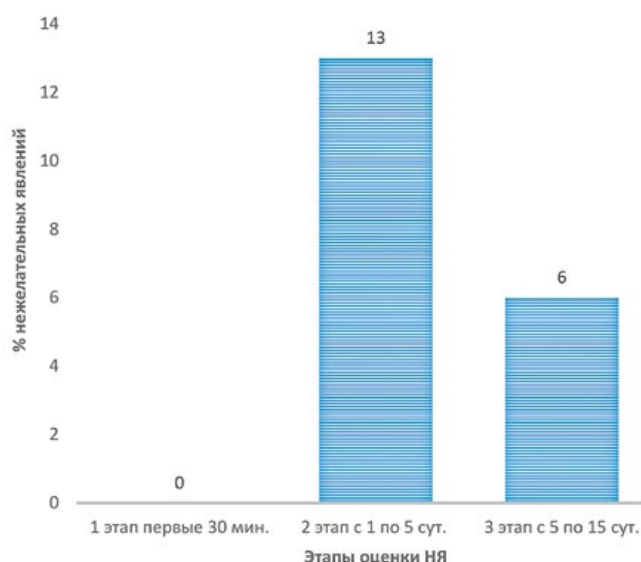


Рисунок 2. Результаты оценки нежелательных явлений иммунизации против ветряной оспы у детей с БЭ.

Обсуждение

Данные опроса участников нашего исследования свидетельствуют в большинстве случаев об ухудшении основного заболевания и тяжести заживления раневых поверхностей на фоне ветряной оспы. На основании полученных наблюдений у детей с врожденным буллезным эпидермолизом, перенесших ветряную оспу в анамнезе, превалировало среднетяжелое течение болезни.

У подавляющего большинства пациентов этой группы сформировались высокие уровни антител, которые устойчиво сохраняются в длительном интервале лет. У одного

пациента, девочки с простой формой ВБЭ, спустя 4 года от заболевания показатели антител оказались ниже защитного уровня.

После иммунизации первой дозой живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы у 27 участников исследования отмечены титры антител, свидетельствующие о сероконверсии. У 3 пациентов, из которых 2 ребенка имели простую форму ВБЭ и 1 пациент – дистрофическую, антитела не достигли защитного уровня. При этом стоит отметить, что у мальчика с дистрофической формой ВБЭ прошло более 7 лет от введения первой дозы вакцины и определения уровня антител, у девочек с простой формой ВБЭ – от 1 года до 3 лет с момента вакцинации.

В нашей работе впервые проведена оценка безопасности и эффективности вакцинации от ветряной оспы детей с ВБЭ. Поствакцинальный период на всех этапах протекал без серьезных нежелательных явлений – ухудшение основного заболевания, появление сыпных элементов, свойственных ветряной оспе, не было отмечено ни у одного пациента. Определение титров защитных антител IgG к ветряной оспе дало возможность оценить иммунный статус детей в различные сроки после вакцинации и подтвердило сохранение показателей сероконверсии на достаточном уровне у 90% детей с ВБЭ, прошедших иммунизацию первой дозой вакцины.

Заключение

Врожденный буллезный эпидермолиз является орфанным заболеванием, в ряде случаев – с вторичными иммунологическими отклонениями [5, 15].

Течение ветряной оспы у иммунокомпрометированных групп пациентов (ВИЧ-инфекция, онкологические заболе-

вания, иммуносупрессивная терапия, иммунодефицитные состояния и др.) может сопровождаться осложнениями основного заболевания, а также являться причиной летальности при генерализации вирусной инфекции [16]. Развитие эрозий на месте первичных ветряночных элементов является фактором риска кожных инфекций, развитие которых выше у детей с врожденным буллезным эпидермолизом [17].

Обзор современной литературы свидетельствует об исследованиях по вакцинации детей с тяжелыми заболеваниями, прежде всего это дети с аутоиммунными болезнями [18, 19]. Исследований, посвященных иммунизации пациентов с ВБЭ, не представлено.

Большое внимание в нашем исследовании уделялось безопасности вакцинации и влиянию на клиническое течение болезни у столь уязвимой группы пациентов. Результаты наблюдения показали отсутствие серьезных нежелательных явлений и ухудшение основного заболевания.

Особенности течения ветряной оспы у детей с ВБЭ обуславливают проведение иммунизации данной категории больных от вирусной инфекции. Достаточная степень безопасности и иммуногенности, полученная от первой дозы вакцины, позволяет приступить к завершению курса вакцинопрофилактики от ветряной оспы, проведению дальнейших исследований и формированию рекомендаций по иммунизации детей с ВБЭ.

Список литературы / References

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: update recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014.
2. Uitto J, Pulkkinen L. Molecular genetics of heritable blistering disorders. *Arch Dermatol*. 2001.
3. Mellerio JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol. Clin*. 2010; 28 (2): 267–269, ix.
4. Boeira VL, Souza ES, Rocha Bde O, et al. Inherited epidermolysis bullosa: Clinical and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2013; 88 (2): 185–198.
5. Буллезный эпидермолиз. Руководство для врачей под редакцией Н. Н. Мурашкина, Л. С. Намазовой-Барановой, 2019.
6. Epidermolysis bullosa. A guide for doctors, edited by N. N. Murashkin, L. S. Namazova-Baranova, 2019.
7. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009.
8. Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. Marinkovich MP, Tang JY. *J Invest Dermatol*. 2019 Jun; 139 (6): 1221–1226.
9. Physiotherapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. Weisman A, Chan JM, La Pointe C, Sjöholm K, Steinau K, Artus K, Widhiati S, Bodan R, Wood M, Salas-Alanis JC, Rocha AC, Fialli B, Khuu P. *Orphaned J Rare Dis*. 2021 Sep 30; 16 (1): 406.

9. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ветряной оспой. ГБОУ ВПО «СПб ГМУ» Минздрава РФ, ФГБУ «НИИДИ ФМБА России», 2015.
10. Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care to children with chickenpox. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, 2015.
11. Иммунопрофилактика-2020. Справочник, 14-е издание. В. К. Таточенко, Н. А. Озеретковский, 2020, с. 297–299.
12. Immunoprophylaxis-2020. Handbook, 14th edition. V. K. Tatochenko, N. A. Ozeretkovsky, 2020, p. 297–299.
13. Вакцинопрофилактика ветряной оспы: кто в группе риска. Кузнецова И. О. XIV Межрегиональная научно-практическая конференция «За здоровое завтра!» в рамках Европейской недели иммунизации, 2019.
14. Vaccination of chickenpox: who is at risk. Kuznetsova I. O. XIV Interregional Scientific and Practical Conference 'For a Healthy Tomorrow!' as part of European Immunization Week 2019.
15. Вакцина против ветряной оспы и опоясывающего лишая: документ по позиции ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень, 2014.
16. Varicella and herpes zoster vaccine: WHO position paper. *Weekly epidemiological bulletin*, 2014.
17. https://www.vidal.ru/drugs/varilix__17884
18. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. В. И. Скворцова, М. А. Мурашко, А. Ю. Попова, 2019, с. 15.
19. Guidelines for the detection, investigation and prevention of adverse events after immunization. V. I. Skvortsova, M. A. Murashko, A. Yu. Popova, 2019, p. 15.
20. Н. Н. Потехаев, О. В. Жукова, О. В. Поршина, Г. К. Часова. Клинико-эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Москве. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017. 6. С. 83–89.
21. N. N. Potekhaev, O. V. Zhukova, O. V. Porshina, G. K. Hourly. Clinical and epidemiological features of congenital epidermolysis bullosa in Moscow. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2017. 6. P. 83–89.
22. Вакцинация от ветряной оспы. Ответаем на вопросы педиатров. В. К. Таточенко. *Вопросы современной педиатрии*. 2009. С. 114–119.
23. Chickenpox vaccination. We answer questions from pediatricians. V. K. Tatochenko. *Questions of Modern Pediatrics*. 2009. P. 114–119.
24. Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Катц, Барбара А. Джилкест, Эми С. Паллер, Дэвид Дж. Леффель. *Дерматология Фитцпатрика в клинической практике*. Том 1, С. 552–566.
25. Klaus Wolf, Lowell A. Goldsmith, Steven I. Katz, Barbara A. Gilcrest, Amy S. Paller, David J. Leffell. *Fitzpatrick's dermatology in clinical practice*. Vol. 1, P. 552–566.
26. М. К. Осминина, И. А. Дронов, С. С. Телкова, А. В. Скворцов, Н. С. Подчерняева. Вакцинация детей с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Современное состояние проблемы. *Вопросы практической педиатрии*, 2021, том 16, № 3, с. 72–83.
27. M. K. Osmnina, I. A. Dronov, S. S. Telkova, A. V. Skvortsov, N. S. Podchernyeva. Vaccination of children with autoimmune rheumatic diseases. The current state of the problem. *Questions of Practical Pediatrics*, 2021, Vol. 16, No. 3, p. 72–83.
28. Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Солошенко М. А., Мамутова А. В., Маянский Н. А., Ткаченко Н. Е., Зубкова И. В., Каложная Т. А., Шахтахтинская Ф. Ч., Гайворонская А. Г., Броева М. И., Федосеев М. В. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии*, 2017, том 16, № 6, с. 493–501.
29. Alekseeva E. I., Dvoryakovskaya T. M., Denisova R. V., Isaeva K. B., Soloshenko M. A., Mamutova A. V., Mayansky N. A., Tkachenko N. E., Zubkova I. V., Kalozhnaya T. A., Shakhhtakhtinskaya F. Ch., Gaivoronskaya A. G., Broeva M. I., Fedoseenko M. V. Immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: Results of a prospective study. *Issues of Modern Pediatrics*, 2017, Vol. 16, No. 6, p. 493–501.

Статья поступила / Received 07.11.22

Получена после рецензирования / Revised 10.11.22

Принята в печать / Accepted 14.11.22

Сведения об авторах

Пильгуй Элеонора Игоревна, врач консультативно-диагностического отделения КДЦ¹. E-mail: lina_pilgui@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8960-0077

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., проф., рук. НИИ детской дерматологии, зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, зав. лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии¹, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии², проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии⁴. ORCID: 0000-0003-2252-8570

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., зав. отделом профилактической педиатрии¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины³. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Галицкая Марина Геннадиевна, к.м.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии и аллергологии¹. ORCID: 0000-0002-3586-4031

Ясаков Дмитрий Сергеевич, к.м.н., с.н.с. отдела профилактической педиатрии¹. ORCID: 0000-0003-1330-2828

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

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

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

⁴ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Пильгуй Элеонора Игоревна. E-mail: lina_pilgui@mail.ru

About authors

Pilgui Eleonora I., physician at Consultative and Diagnostic Dept of CDC¹. E-mail: lina_pilgui@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8960-0077

Murashkin Nikolai N., DM Sci (habil.), professor, head of Research Institute for Pediatric Dermatology, head of Dept of Dermatology with Laser Surgery Group, head of Laboratory of Skin Pathology in Children of Dept of Scientific Research in Pediatrics¹, professor at Dept of Pediatrics and Pediatric Rheumatology², professor Dept of Dermatovenereology and cosmetology⁴. ORCID: 0000-0003-2252-8570

Makarova Svetlana G., DM Sci (habil.), head of Dept of Preventive Pediatrics¹, professor at Dept of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine³. ORCID: 0000-0002-3056-403X

Galitskaya Marina G., PhD Med, senior researcher at Laboratory of Clinical Immunology and Allergology¹. ORCID: 0000-0002-3586-4031

Yasakov Dmitry S., PhD Med, senior researcher at Dept of Preventive Pediatrics¹. ORCID: 0000-0003-1330-2828

¹ National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

³ Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

⁴ Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: Pilgui Eleonora I. E-mail: lina_pilgui@mail.ru

Для цитирования: Пильгуй Э. И., Мурашкин Н. Н., Макарова С. Г., Галицкая М. Г., Ясаков Д. С. Особенности течения ветряной оспы и иммунизация детей с врожденным буллезным эпидермолизом от вируса Varicella zoster: результаты ретроспективного и проспективного исследования. *Медицинский алфавит*. 2022; (27): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-45-49>.

For citation: Pilgui E. I., Murashkin N. N., Makarova S. S., Galitskaya M. G., Yasakov D. S. Features of course of chickenpox and immunization of children with congenital epidermolysis bullosa from Varicella zoster virus: Results of retrospective and prospective study. *Medical alphabet*. 2022; (27): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-45-49>.



Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

М. А. Леонова^{1,2}, Н. Н. Мурашкин^{1,3,4,5}

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

⁵МОО «Общество детских дерматологов», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить состояние полового развития у детей с ВБЭ.

Методы. В данное исследование было включено 50 детей в возрасте от 8,11 до 17,80 года с ВБЭ, проходивших лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с декабря 2020 по апрель 2022 года. У всех пациентов оценивались антропометрические показатели, стадия полового развития по шкале Таннера, костный возраст, уровень гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых (эстрадиол, тестостерон) гормонов, дополнительных гормональных показателей (кортизол, ДГЭА-сульфат, 17ОНР, АКТГ, пролактин, ТТГ, Т3, Т4, инсулин), УЗИ ОМТ у девочек и УЗИ ОМ у мальчиков, результаты психолого-педагогического обследования (опросник по С. Бэм, методика «рисунок человека» К. Махвер, тест Д. Векслера). Данные представлены с использованием медианы (Me), квартилей 25 и 75% [Q25; Q75] и стандартной ошибки (SE). Ввиду малого числа наблюдений для оценки значимости различий полученных показателей использовались непараметрические статистические критерии.

Результаты. По результатам исследования была установлена статистически значимая связь возникновения отклонений в половом развитии у детей с ВБЭ с клинической формой заболевания ($p < 0,001$). Степень тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI была достоверно выше у детей в группе с отклонениями в половом развитии ($p = 0,000$). Антропометрические показатели BAZ и HAZ в группе детей с отклонениями в половом развитии были статистически значимо снижены ($p = 0,000$, $p = 0,000$ соответственно), что означает достоверно более высокую частоту развития недостаточности питания у данной когорты пациентов. Базальные уровни ФСГ и ЛГ ($p = 0,000$, $p = 0,001$ соответственно), эстрадиола и тестостерона ($p = 0,002$, $p = 0,000$ соответственно) были достоверно ниже у детей с отклонениями в половом развитии. Выявлена статистически значимая связь в исследуемых группах со стадией полового развития по шкале Таннера ($p = 0,032$). Среди всех пациентов с ВБЭ ($n = 50$), ЗПР была диагностирована у 7 (14%) пациентов, при этом все пациенты страдали РДБЭ и имели низкий базальный уровень ЛГ, сниженные значения эстрадиола и тестостерона, что позволило установить им диагноз гипогГ.

Заключение. У пациентов с ВБЭ с наиболее тяжелой степенью клинических проявлений, сопровождающейся декомпенсированной недостаточностью питания многофакторного генеза, имеются отклонения в половом развитии и по достижению возраста 13 лет девочками и 14 лет мальчиками, может развиваться транзисторный (симптоматический) гипогГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный буллезный эпидермолиз, половое развитие, задержка полового развития, недостаточность питания, EBDASI.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

State of sexual development in children with congenital epidermolysis bullosa

M. A. Leonova^{1,2}, N. N. Murashkin^{1,3,4,5}

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administration of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

⁵Interregional Public Organization 'Society for Pediatric Dermatologists', Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. Assess the state of sexual development in children with CEB.

Methods and materials. The study included 50 children aged 8.11 to 17.80 years with CEB who were treated at the National Medical Research Centre for Children's Health (Moscow, Russia) from December 2020 to April 2022. Anthropometric parameters, the stage of sexual development on the Tanner scale, bone age, the level of pituitary (FSH, LH) and sex (estradiol, testosterone) hormones, additional hormonal parameters (cortisol, DHEA-sulfate, 17OHP, ACTH, prolactin, TSH, T3, T4, insulin), ultrasound of the pelvic organs for girls and ultrasound of the scrotum organs in boys, the results of a psychological and pedagogical examination (questionnaire according to S. Bem, 'drawing of a person' by K. Machover, D. Wechsler's test) were assessed in all patients. The data are presented using median (Me), quartiles of 25 and 75% [Q25; Q75] and standard error (SE). Due to the small number of observations, nonparametric statistical criteria were used to assess the significance of the differences in the obtained indicators.

Results. According to the results of the study, a statistically significant relationship was established between the occurrence of deviations in sexual development in children with CEB and the clinical form of the disease ($p < 0,001$). The severity of clinical manifestations of CEB according to the EBDASI scale was significantly higher in children in the group with deviations in sexual development ($p = 0,000$) compared with the group of children with normal sexual development. Anthropometric indicators of BAZ and HAZ in the group of children with deviations in sexual development were statistically significantly reduced ($p = 0,000$, $p = 0,000$, respectively) compared with children with normal sexual development, which means a significantly higher

incidence of malnutrition in this cohort of patients. Basal levels of FSH and LH ($p = 0,000$, $p = 0,001$, respectively), estradiol and testosterone ($p = 0,002$, $p = 0,000$, respectively) were significantly lower in children with abnormalities in sexual development compared with children with normal sexual development. A statistically significant relationship was revealed in the studied groups with the stage of sexual development according to Tanner scale ($p = 0,032$). Among all patients with CEB ($n = 50$), delay puberty was diagnosed in 7 patients (14%), while all patients suffered from RDEB and had low basal LH levels, reduced estradiol and testosterone values, which allowed them to be diagnosed with hypogonadotropic hypogonadism (HH). **Conclusions.** In patients with CEB with the most severe degree of clinical manifestations, accompanied by decompensated malnutrition of multifactorial genesis, there are deviations in sexual development and upon reaching the age of 13 years, girls and boys develop transient (symptomatic).

KEYWORDS: congenital epidermolysis bullosa, sexual development, delayed sexual development, malnutrition, EBDASI.

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

Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) является группой редких фенотипически и генетически гетерогенных заболеваний кожи, проявляющихся образованием пузырей на коже и (или) слизистых оболочках при минимальном физическом и (или) химическом воздействии, а также спонтанно в результате мутации в генах, кодирующих синтез структурных белков в эпидермисе и зоне базальной мембраны кожи [1, 2].

Согласно современной классификации (2020), ВБЭ включает четыре основных клинических формы заболевания:

- 1) простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ) с образованием пузырей на уровне базального слоя эпидермиса;
- 2) пограничный буллезный эпидермолиз (погрБЭ) с образованием пузырей в зоне светлой пластинки базальной мембраны (*lamina lucida*);
- 3) дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) с образованием пузырей в зоне плотной пластинки базальной мембраны (*lamina densa*);
- 4) буллезный эпидермолиз Киндлера (БЭК) с образованием пузырей в эпидермисе на разных уровнях [3].

Основные клинические формы ВБЭ подразделяются на 35 подтипов (14 ПБЭ, 9 погрБЭ, 11 ДБЭ, 1 БЭК) с аутосомно-доминантным или рецессивным типом наследования [3].

Для ВБЭ характерен широкий спектр клинических проявлений с развитием при тяжелом течении заболевания внекожных осложнений. При ВБЭ могут наблюдаться поражения ЖКТ (пузыри и эрозии на всем его протяжении, заращение вестибулярных складок, анкилоглоссия, микростомия, стриктуры пищевода с явлениями дисфагии и эзофагодии, поражение слизистой оболочки тонкой и толстой кишок, сопровождающиеся гипоальбуминемией, гипопроteinемией, умеренной или тяжелой мальабсорбцией, хронические запоры, мегаколон и т.д.), зубочелюстной системы (недоразвитие челюстей, скученность зубов, гипоплазия эмали, множественный кариес, частичная или полная адентия), опорно-двигательного аппарата (остеоопения и остеопороз, псевдосиндактилии, сгибательные контрактуры и анкилоз суставов, торакальный и тораколумбальный сколиоз), 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), рецидивирующие вторичные инфекции кожи, хроническая рефрактерная анемия. Данные факторы способствуют развитию у пациентов с ВБЭ недостаточности питания многофакторного генеза, которая, в свою очередь, может являться одной из причин задержки физического, полового и психологического развития [4–6].

Многие исследования показывают, что задержка полового развития (ЗПР), сопровождающаяся сокращением продолжительности и интенсивности пубертатного скачка роста, нарушением фертильности, часто отмечается у детей, страдающих хроническими заболеваниями [7].

В пубертатный период, который в норме происходит в возрастном промежутке у девочек 8–13 лет и у мальчиков 9–14 лет, гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) стимулирует гонадотропные клетки передней доли гипофиза секретировать гонадотропные гормоны: лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). ЛГ в первую очередь стимулирует специализированные интерстициальные клетки (клетки теки в яичниках, клетки Лейдига в яичках) для синтеза половых стероидов (эстрогена и тестостерона соответственно), в то время как ФСГ стимулирует рост фолликулов яичников, производящих эстрадиол, ингибин В и гаметы (яйцеклетки) у девочек или развитие семенных канальцев, производящих ингибин В и сперматозоиды у мальчиков. Эти половые стероиды отвечают за развитие вторичных половых признаков, которые ассоциируются с половым созреванием и становлением репродуктивной функции [8, 9].

В клинической практике для оценки стадии полового развития ребенка на основе изменений вторичных половых признаков используется шкала Таннера. У девочек первым признаком начала истинного полового созревания является развитие молочных желез (телархе), а у мальчиков – увеличение яичек, при котором их размер увеличивается до объема 3 мл и более и длины 2,5 см [10, 11].

ЗПР определяется как отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного периода начала полового созревания, что соответствует возрасту примерно 13 лет для девочек и 14 лет – для мальчиков [10, 11]. Установить ЗПР у девочек также возможно в случае отсутствия менархе при достижении возраста 15 лет (первичная аменорея) [12].

Причины ЗПР можно условно разделить на две категории на основании типа нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси: гипергонадотропный гипогонадизм (гиперГГ) и гипогонадотропный гипогонадизм (гипоГГ), каждый

из которых, в свою очередь, подразделяется на врожденный и приобретенный. Единственным исключением является конституциональная задержка роста и полового созревания, когда начало полового развития происходит на верхней границе возрастной нормы или позднее. ГиперГГ характеризуется повышенным уровнем гонадотропных гормонов и недостаточностью продукции половых стероидов гонадами (первичный гипогонадизм). ГипоГГ (вторичный гипогонадизм) подразделяется на перманентный гипоГГ (характеризуется низкими уровнями ЛГ и ФСГ вследствие гипоталамических или гипофизарных расстройств) и транзиторный гипоГГ (симптоматический гипоГГ), при котором ЗПР обусловлена задержкой созревания ГГГ оси и вторична по отношению к основному заболеванию [9, 13].

О влиянии ВБЭ на половое развитие детей из исследований практически ничего не известно, хотя, по данным отдельных клинических наблюдений, ЗПР может встречаться у детей с наиболее тяжело протекающими клиническими формами ВБЭ, сопровождающимися недостаточностью питания многофакторного генеза [5, 14], поэтому данный вопрос остается актуальным для изучения.

Цель работы: оценить состояние полового развития у детей с ВБЭ с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Материалы и методы

В данное проспективное исследование было включено 50 детей с установленным диагнозом ВБЭ, проходивших лечение в отделении детской дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с декабря 2020 по апрель 2022 года, в возрасте от 8,11 до 17,8 года.

Критерии включения: пациенты с различными клиническими формами ВБЭ в возрасте от 8 до 18 лет. Критерии невключения: пациенты с установленным диагнозом гиперГГ, гипоГГ (врожденный, приобретенный при патологии ЦНС); пациенты, получавшие терапию половыми стероидами и (или) гонадотропинами; наличие у пациентов заболеваний эндокринной системы; наличие у пациентов хронических соматических заболеваний, не обусловленных осложнениями основного диагноза ВБЭ.

Таблица 1
Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей [6]

Критерий	Показатель	Диагностическое значение
WAZ (Weight-for-Age Z-score)	Z-score < -2	Характеризует недостаточность питания
	Z-score > +1	Свидетельствует об избыточной массе или ожирении
HAZ (Height-for-Age Z-score)	Z-score < -2	Характеризует низкорослость, может свидетельствовать о хронической белково-энергетической недостаточности
	Z-score > +1	Избыточная масса тела
BAZ (BMI-for-Age Z-score)	Z-score < -2	Недостаточность питания
	Z-score > +2	Ожирение

Диагноз и клиническая форма ВБЭ были установлены на основании данных клинической картины, личного и семейного анамнеза с последующим подтверждением с помощью молекулярно-генетического исследования методом массового параллельного секвенирования на оборудовании Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США).

У всех пациентов оценивались антропометрические показатели, стадия полового развития по шкале Таннера, костный возраст, уровень гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых (тестостерон, эстрадиол), дополнительных гормональных показателей (кортизол, ДГЭА-сульфат, 17ОНР, АКТГ, пролактин, ТТГ, Т3, Т4, инсулин), морфометрические параметры развития гонад по данным УЗИ органов малого таза (ОМТ) у девочек и органов мошонки (ОМ) у мальчиков, результаты психолого-педагогического обследования (опросник по С. Бэм, методика «рисунок человека» К. Махвер, тест Д. Векслера, которые по результатам консультативной встречи с медицинским психологом были проведены 21, 23 и 44 пациентам соответственно исходя из их актуального психологического и соматического состояния).

По результатам проведенного обследования все пациенты были распределены на две группы: первая группа – пациенты с нормальным половым развитием ($n = 18$) и вторая группа – пациенты с отклонениями в половом развитии ($n = 32$).

Определение массы тела и роста детей проводилось с помощью стандартных откалиброванных весов и ростомера. Оценка показателей физического развития детей проводилась с помощью специализированной программы ВОЗ Anthro Plus для детей в возрасте от 5 до 18–19 лет и расчета значений Z-score, характеризующих отклонения полученных значений индивидуальных показателей от средних значений для данной популяции, поделенных на стандартное отклонение среднего значения показателя. Исследуемые показатели характеризовали Z-score: масса тела к возрасту (WAZ) (данный показатель определяют у детей до 10 лет), длина тела (рост) к возрасту (HAZ), индекс массы тела к возрасту (BAZ). Значения Z-score антропометрических показателей для диагностики отклонений в физическом развитии представлены в таблице 1.

Степень тяжести ВБЭ оценивалась с помощью расчета индекса активности и рубцевания буллезного эпидермолиза EBDASI (Epidermolysis Bullosa Activity and Scarring Index). Индекс основан на оценке клинических признаков активности заболевания отдельно от признаков хронического повреждения в пяти областях (кожа, скальп, слизистые оболочки, ногти, другие эпителизированные ткани и органы). Легкой, средней и тяжелой степени тяжести заболевания соответствуют суммарные баллы 0–42, 43–106 и 107–506 соответственно [15].

Оценку полового развития детей проводили на основании данных осмотра и классификации стадий полового развития Таннера, а также результатов УЗИ ОМ у мальчиков. Дополнительно у девочек отмечали возраст менархе.

Для определения уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона, кортизола, ДГЭА-сульфата, АКТГ, пролактина, ТТГ, Т3, Т4, инсулина была использована аппаратура cobas e 411 (Roche Diagnostics, Швейцария). Определение уровня 17ОНР проводилось ручным методом с использованием набора реагентов для ИФА 17ОНР ELISA (DRG, Германия).

Таблица 2
Сравнительная характеристика результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования у детей с ВБЭ

Показатели	Пациенты с нормальным половым развитием (n = 18)		Пациенты с отклонениями в половом развитии (n = 32)		Уровень значимости p
	Me [Q25; Q75]	SE	Me [Q25; Q75]	SE	
Рост	158,00 (142,50; 165,00)	3,56	134,50 (125,00; 144,75)	2,34	0,000
Вес	43,60 (40,00; 58,00)	3,76	23,00 (20,20; 30,00)	1,59	0,000
HAZ	-0,22 (-1,02; 0,52)	0,24	-1,62 (-2,54; -1,08)	0,28	0,000
BAZ	-0,30 (-1,72; 0,80)	0,31	-3,42 (-4,53; -1,74)	0,35	0,000
EBDASI активность	18,00 (11,00; 28,00)	5,65	72,50 (35,50; 100,00)	5,95	0,000
EBDASI повреждение	51,00 (34,00; 82,00)	8,76	118,00 (63,00; 151,00)	8,19	0,000
EBDASI суммарный балл	65,50 (42,00; 101,00)	13,89	176,00 (96,00; 233,00)	13,21	0,000
Стадия Таннера	4,00 (2,00; 4,00)	0,33	1,00 (1,00; 2,00)	0,12	0,000
Костный возраст	13,50 (11,10; 17,00)	0,73	10,25 (8,00; 12,15)	0,41	0,000
ФСГ	3,06 (2,57; 5,10)	0,50	1,70 (0,71; 2,37)	0,42	0,000
ЛГ	2,68 (1,09; 3,86)	0,60	0,14 (0,07; 2,37)	0,33	0,001
Эстрадиол	61,34 (38,00; 115,80)	17,30	37,00 (22,50; 57,77)	5,08	0,002
Тестостерон	1,01 (0,69; 4,28)	2,17	0,45 (0,35; 0,57)	0,70	0,000
Кортизол	321,25 (250,70; 456,90)	30,85	334,35 (207,65; 464,60)	28,80	0,975
ДГЭА-сульфат	4,23 (2,46; 7,39)	0,75	1,71 (0,70; 2,44)	0,29	0,000
17ОНР	3,30 (2,32; 4,27)	0,40	2,28 (2,01; 4,27)	0,40	0,307
АКТГ	5,92 (4,82; 11,56)	1,27	6,59 (2,81; 11,67)	1,03	0,627
Пролактин	328,11 (264,34; 477,76)	35,96	320,98 (205,08; 465,96)	46,88	0,599
ТПГ	2,01 (1,17; 2,37)	0,29	1,90 (1,57; 2,83)	0,23	0,663
T3	4,83 (4,71; 5,71)	0,16	5,15 (4,51; 5,92)	0,15	0,919
T4	13,08 (12,06; 15,19)	0,56	12,62 (11,64; 13,83)	0,35	0,293
Инсулин	10,91 (8,69; 18,48)	3,01	8,68 (4,60; 14,25)	2,78	0,045

Морфометрические параметры развития матки и яичников у девочек оценивали с помощью трансабдоминального ультразвукового исследования органов малого таза на аппарате GE Vivid E9 (GE Healthcare, США) в режиме Pelvic, яичек – у мальчиков с помощью ультразвукового исследования органов мошонки на аппарате GE Vivid E9 (GE Healthcare, США) в режиме Scrotal без предварительной подготовки к исследованию.

Костный возраст определяли по данным рентгенографии кистей с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции, выполненной на рентгеновском аппарате Luminos dRF Max (Siemens, Германия). Анализ рентгенограмм проводился при использовании программ Aulichology 20 bone и рентгеновской таблицы костного возраста для здоровых детей и подростков средней полосы Российской Федерации.

Психолого-педагогическое обследование пациентов (показатели самооотношения, социальной адаптации) проводилось медицинскими психологами и дефектологами

с использованием следующих методик: опросник по С. Бэм, «рисунок человека» К. Махвер, тест Д. Векслера.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ Statistica 13.3. (StatSoft, США). Данные представлены с использованием медианы (Me), квартилей 25 и 75 % [Q25; Q75] и стандартной ошибки (SE). Из-за малого числа наблюдений для оценки значимости различий полученных показателей использовались непараметрические статистические критерии, в частности U-критерий Манна – Уитни.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (выписка из протокола № 3 от 21.03.2021).

Результаты и обсуждение

Характеристика исследуемых показателей у детей с нормальным половым развитием и отклонениями в половом развитии представлена в *таблицах 2, 3, 4, 5.*

Таблица 3
Сравнительная характеристика морфометрических параметров развития матки и яичников у девочек с ВБЭ

Показатели	Пациенты с нормальным половым развитием (n = 12)		Пациенты с отклонениями в половом развитии (n = 15)		Уровень значимости p
	Me [Q25; Q75]	SE	Me [Q25; Q75]	SE	
Длина тела матки	45,50 (33,50; 53,50)	1,97	30,00 (28,00; 38,00)	1,73	0,009
Ширина тела матки	20,50 (14,00; 28,50)	1,57	11,00 (9,00; 14,00)	0,97	0,000
Переднезадний размер тела матки	35,50 (20,50; 42,50)	2,54	12,00 (11,00; 17,00)	1,50	0,002
Длина правого яичника	31,50 (25,00; 36,50)	1,57	18,00 (17,00; 20,00)	0,98	0,000
Ширина правого яичника	18,00 (15,00; 22,50)	0,94	12,00 (10,00; 13,00)	0,70	0,000
Толщина правого яичника	17,50 (15,50; 20,00)	0,86	12,00 (10,00; 14,00)	0,85	0,000
Длина левого яичника	31,50 (25,50; 37,50)	1,05	19,00 (17,00; 21,00)	0,95	0,000
Ширина левого яичника	18,00 (15,50; 21,00)	1,03	10,00 (7,00; 14,00)	0,86	0,000
Толщина левого яичника	17,00 (15,00; 22,50)	1,57	12,00 (8,00; 15,00)	0,85	0,000
Объем матки	17,58 (9,75; 31,91)	2,70	2,17 (1,67; 4,11)	0,63	0,000
Объем правого яичника	4,88 (3,24; 8,76)	0,73	1,06 (0,78; 2,00)	0,27	0,000
Объем левого яичника	5,40 (3,44; 8,13)	0,64	0,87 (0,64; 2,15)	0,26	0,000

Таблица 4
Сравнительная характеристика морфометрических параметров развития яичек у мальчиков с ВБЭ

Показатели	Пациенты с нормальным половым развитием (n = 6)		Пациенты с отклонениями в половом развитии (n = 17)		Уровень значимости p
	Me [Q25; Q75]	SE	Me [Q25; Q75]	SE	
Длина правого яичка	46,00 (29,00; 50,00)	5,00	18,00 (17,00; 27,00)	1,80	0,000
Ширина правого яичка	21,00 (14,00; 24,00)	2,39	8,60 (8,00; 13,00)	0,91	0,001
Толщина правого яичка	21,00 (14,00; 24,00)	2,39	9,00 (8,00; 13,00)	0,91	0,001
Длина левого яичка	44,00 (29,00; 50,00)	4,55	18,00 (17,00; 29,00)	1,94	0,001
Ширина левого яичка	20,50 (14,00; 23,00)	2,35	8,7 (8,00; 14,00)	1,10	0,002
Толщина левого яичка	20,50 (14,00; 23,00)	2,35	10,00 (8,00; 14,00)	1,16	0,007
Объем правого яичка	11,23 (2,97; 15,40)	2,51	0,78 (0,56; 2,30)	0,44	0,001
Объем левого яичка	10,10 (2,97; 12,58)	2,44	0,80 (0,56; 2,97)	0,59	0,001
Стадия Таннера	4,00 (1,00; 5,00)	0,76	1,00 (1,00; 1,00)	0,09	0,002

Таблица 5
Сравнительная характеристика результатов психолого-педагогического обследования пациентов с ВБЭ с помощью теста Д. Векслера

Показатели	Пациенты с нормальным половым развитием (n = 15)		Пациенты с отклонениями в половом развитии (n = 29)		Уровень значимости p
	Me [Q25; Q75]	SE	Me [Q25; Q75]	SE	
Векслер вербальный	84,00 (74,00; 92,00)	4,30	72,00 (66,00; 82,00)	3,42	0,041
Векслер невербальный	91,87 (85,00; 102,00)	2,82	87,00 (74,00; 101,00)	5,14	0,450
Векслер общий	86,87 (79,00; 96,00)	2,78	79,00 (73,00; 94,00)	4,28	0,165

При распределении детей на группы по полу статистически значимая связь между исследуемыми признаками отсутствовала, в связи чем такое деление пациентов в данном исследовании было неприменимо.

В группе детей с нормальным половым развитием находились 12 (66,7 %) девочек и 6 (33,3 %) мальчиков, средний возраст детей в данной группе составил 13,90 ± 3,05 года.

В группе детей с отклонениями в половом развитии находились 15 (46,9 %) девочек и 17 (53,1 %) мальчиков, средний возраст детей данной группы составил 13,25 ± 2,80 года.

По результатам исследования была установлена статистически значимая связь развития отклонений в половом развитии у детей с ВБЭ с клинической формой заболевания ($p < 0,001$). Среди детей в группе с отклонениями

в половом развитии диагноз ПБЭ был установлен у 2 (6,3 %) детей, ПгрБЭ – у 2 (6,3 %) детей, доминантного ДБЭ (ДДБЭ) – ни у одного (0,0 %) ребенка, рецессивного ДБЭ (РДБЭ) – у 26 (81,3 %) детей, БЭК – у 2 (6,3 %) детей. Группу с нормальным половым развитием составили 6 (33,3 %) детей с ПБЭ, 1 (5,6 %) ребенок – с ПгрБЭ, 11 (61,1 %) детей – с ДДБЭ, пациентов с диагнозами РДБЭ и БЭК в группе не наблюдалось (0,0 %).

Нами была выявлена статистически значимая связь возникновения отклонений в половом развитии у детей со степенью тяжести клинических проявлений ВБЭ по шкале EBDASI ($p < 0,001$). В группе пациентов с отклонениями в половом развитии тяжелая степень тяжести ВБЭ была установлена у 21 (65,6 %) ребенка, средняя – у 11 (34,4 %) детей, пациентов с легкой степенью тяжести ВБЭ в группе не наблюдалось (0,0 %), в то время как в группе с нормальным половым развитием находилось 3 (16,7 %) детей с тяжелой степенью тяжести, 11 (61,1 %) детей – со средней степенью тяжести и 4 (22,2 %) детей – с легкой степенью тяжести. При проведении сравнительного анализа показатели степени активности, хронического повреждения и суммарного значения степени тяжести ВБЭ по шкале EBDASI были значительно выше у пациентов в группе с отклонениями в половом развитии ($p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,000$ соответственно).

Была установлена статистически значимая умеренная обратная корреляционная связь степени тяжести ВБЭ со стадией полового развития по шкале Таннера ($r = -0,5090$, $p = 0,000$), костным возрастом ($r = -0,4711$, $p = 0,001$), HAZ ($r = -0,6013$, $p = 0,000$), BAZ ($r = -0,6915$, $p = 0,000$), ФСГ ($r = -0,4258$, $p = 0,002$), тестостероном ($r = -0,3074$, $p = 0,030$), ДГЭА-сульфатом ($r = -0,5064$, $p = 0,000$), 17ОНР ($r = -0,3355$, $p = 0,017$) и слабая обратная корреляционная связь с ЛГ ($r = -0,2985$, $p = 0,035$), инсулином ($r = -0,2846$, $p = 0,045$).

При оценке антропометрических данных была установлена статистически значимая связь в группах с BAZ ($p < 0,001$) и HAZ ($p = 0,042$). Следует отметить, что Z-score BAZ является основным показателем для оценки нутритивного статуса у детей, а снижение Z-score HAZ может отражать наиболее тяжелые формы недостаточности питания. В связи с тем, что Z-score WAZ определяют у детей только от 0 до 10 лет, показатель в исследовании не рассчитывали в связи с малым количеством наблюдений данного возрастного периода. В группе детей с отклонениями в половом развитии наблюдались: снижение BAZ ниже -2 – у 23 детей (71,9 %), что характеризует наличие у данных пациентов недостаточности питания; избыточная масса тела (BAZ выше $+1$) – у 1 (3,1 %) ребенка; ожирение (BAZ выше $+2$) – у 1 (3,1 %) ребенка; нормальные величины – у 7 (21,9 %) детей. Снижение HAZ ниже -2 в данной группе было у 12 (37,5 %) детей, у 2 (6,3 %) детей HAZ был более $+1$, а у остальных 18 (56,3 %) детей находился в пределах нормы.

В группе детей с нормальным половым развитием у 14 (77,8 %) пациентов BAZ и у 16 (88,9 %) пациентов HAZ находились в пределах нормы, у 1 (5,6 %) пациента наблюдалось снижение BAZ и HAZ ниже -2 , что свидетельствует о недостаточности питания, у 2 (11,1 %) паци-

ентов отмечалась избыточная масса тела (BAZ выше $+1$) и у 1 (5,6 %) пациента ожирение (BAZ выше $+2$, HAZ ниже $+1$). При проведении сравнительного анализа все антропометрические показатели (BAZ, HAZ) у детей с отклонениями в половом развитии были статистически значимо ниже ($p = 0,000$, $p = 0,000$ соответственно), чем у детей с нормальным половым развитием. Таким образом, мы диагностировали выраженное снижение нутритивного статуса у детей с наиболее тяжелой степенью тяжести клинических проявлений ВБЭ, большая часть которых входили в группу детей с отклонениями в половом развитии.

При исследовании уровня гонадотропных и половых гормонов была выявлена статистически значимая связь в исследуемых группах с ЛГ, эстрадиолом, тестостероном ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,007$ соответственно). При проведении сравнительного анализа базальные уровни ФСГ и ЛГ были достоверно ниже у детей с отклонениями в половом развитии по сравнению с детьми с нормальным половым развитием ($p = 0,000$, $p = 0,001$ соответственно), уровни эстрадиола и тестостерона также были статистически значимо снижены у детей с отклонениями в половом развитии по сравнению с детьми с нормальным половым развитием ($p = 0,002$, $p = 0,000$ соответственно). Морфометрические параметры развития матки и яичников у девочек и яичек у мальчиков были статистически значимо ниже у детей с отклонениями в половом развитии (табл. 3, 4).

Выявлена статистически значимая связь в исследуемых группах со стадией полового развития по шкале Таннера ($p = 0,032$). Среди всех пациентов с ВБЭ ($n = 50$), ЗПР была диагностирована у 7 (14 %) пациентов, при этом все пациенты страдали РДБЭ и имели низкий базальный уровень ЛГ, сниженные значения эстрадиола и тестостерона, что позволило установить им диагноз гипогГ.

Была выявлена статистически значимая связь в исследуемых группах с костным возрастом ($p < 0,001$). В группе пациентов с отклонениями в половом развитии отставание костного возраста от календарного было выявлено у 24 (48,0 %) пациентов, соответствие костного возраста календарному – у 9 (28,1 %) пациентов, и опережение костного возраста календарного – у 1 (3,1 %) пациента. В группе пациентов с нормальным половым развитием соответствие костного возраста календарному наблюдалось у 13 (72,2 %), отставание – у 2 (11,1 %), опережение – у 3 (16,7 %) детей. При проведении сравнительного анализа костный возраст у пациентов с отклонениями в половом развитии был достоверно ниже, чем у пациентов с нормальным половым развитием ($p = 0,000$).

При проведении психолого-педагогического обследования детей было показано, что вербальная составляющая когнитивных функций у детей, оцененная с помощью теста Д. Векслера, была несколько ниже в группе детей с отклонениями в половом развитии ($p = 0,041$), в то время как статистически значимых различий в невербальной части и общем уровне развития не наблюдалось. Статистически значимых различий в группах по уровню кортизола, 17ОНР, АКГ, пролактина, ТТГ, Т3, Т4, результатам психолого-педагогического обследования (опросник С. Бэм, методика «рисунок человека» К. Махвер) выявлено не было.

Заключение

Пациентам с ВБЭ, особенно при тяжелых клинических формах ВБЭ, необходимо контролировать антропометрические показатели развития, костный возраст, при достижении возраста 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков – уровни гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых гормонов (эстрадиол, тестостерон), УЗИ ОМТ – у девочек и УЗИ ОМ – у мальчиков.

У пациентов с наиболее тяжелыми клиническими формами ВБЭ, сопровождающимися развитием декомпенсированной недостаточности питания многофакторного генеза, развивается вторичный (симптоматический) по отношению к основному заболеванию гипоГГ со снижением продукции гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и половых гормонов (эстрадиол, тестостерон).

Поскольку у данных пациентов гипоГГ является следствием основной патологии, необходимо проводить мероприятия, направленные на своевременную диагностику, профилактику и компенсацию белково-энергетической недостаточности и дефицита микроэлементов у пациентов, а также борьбу с рецидивирующими инфекциями кожи.

Для ряда пациентов данные мероприятия могут быть недостаточными, и для индукции полового созревания и достижения состояния половой зрелости им может потребоваться гормонозаместительная терапия путем введения гонадотропинов и (или) половых стероидов, однако тактика выбора лечения определяется актуальным состоянием пациента и командой специалистов различного профиля (детский эндокринолог, диетолог и т.д.), поэтому данный вопрос остается открытым в детской практике.

Также всем пациентам с ВБЭ показано проведение психолого-педагогического консультирования с целью определения индивидуальных психологических и возрастных потребностей ребенка для реализации комплексной реабилитации. Включение психолого-педагогической помощи в процесс лечения направлено на социальную адаптацию пациентов и формирование комплаентного поведения ребенка в соответствии с актуальными психоэмоциональными возможностями и способствует повышению качества жизни ребенка и его окружения.

Список литературы / References

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jun; 70 (6): 1103–26. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.01.903. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24690439.
2. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2019 Oct; 28 (10): 1146–1152. DOI: 10.1111/exd.13668. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29679399.
3. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020 Oct; 183 (4): 614–627. DOI: 10.1111/bjd.18921. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32017015.
4. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep; 61 (3): 367–84; quiz 385–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.03.052. PMID: 19700010.
5. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep; 61 (3): 387–402; quiz 403–4. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.03.053. PMID: 19700011.
6. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев П.В., Чумбадзе Т.Р., Петровская М.И., Митюшин И.А. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 577–86.
Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Epishev P.V., Chumbadze T.R., Petrovskaya M.I., Mityushin I.A. Correction of nutritional status in the complex therapy of children suffering from a dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13 (6): 577–86.
7. Simon D. Puberty in chronically diseased patients. *Horm Res*. 2002; 57 Suppl 2: 53–6. DOI: 10.1159/000058102. PMID: 12065928.
8. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2; 366 (5): 443–53. DOI: 10.1056/NEJMcpl109290. PMID: 22296078.
9. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed Puberty. *Pediatr Ann*. 2018 Jan 1; 47 (1): e16–e22. DOI: 10.3928/19382359-20171215-01. PMID: 29323692.
10. Wolf RM, Long D. Pubertal Development. *Pediatr Rev*. 2016 Jul; 37 (7): 292–300. DOI: 10.1542/pir.2015-0065. PMID: 27368360.
11. Tang C, Zafar Gondal A, Damian M. Delayed Puberty. 2021 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 31335042.
12. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acicmo JS, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev*. 2019 Apr 1; 40 (2): 669–710. DOI: 10.1210/er.2018-00116. PMID: 30698671.
13. Wei C, Davis N, Honour J, et al. The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal timing. *Ann Clin Biochem*. 2017 Jan; 54 (1): 20–32. DOI: 10.1177/0004563216668378. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27555666.
14. Martinez AE, Allgrove J, Brain C. Growth and pubertal delay in patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr; 28 (2): 357–9. XII. DOI: 10.1016/j.def.2010.01.007. PMID: 20447503.
15. Loh CC, Kim J, Su JC, Daniel BS, et al. Development, reliability, and validity of a novel Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI). *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan; 70 (1): 89–97. e1–13. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.041. PMID: 24355263.
16. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с. ISBN 978–5–9704–2471–1.
Endocrinology. National guidelines. Short edition. Ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: GEOTAR-Media, 2013. 752 p. ISBN 978–5–9704–2471–1.

Статья поступила / Received 03.11.22
Получена после рецензирования / Revised 07.11.22
Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторах

Леонова Мария Алексеевна, м.н.с. лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии¹, ассистент кафедры дерматовенерологии². ORCID: 0000-0001-5739-0941
Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., проф., врач-дерматовенеролог, рук. НИИ детской дерматологии, зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, зав. лабораторией патологии кожи у детей¹, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии³, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии⁴, президент⁵. ORCID: 0000-0003-2252-8570

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва
²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
⁵МОО «Общество детских дерматологов», Москва

Автор для переписки: Леонова Мария Алексеевна. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

Для цитирования: Леонова М.А., Мурашкин Н.Н. Состояние полового развития у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Медицинский алфавит. 2022; (27): 50–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-50-56>.

About authors

Leonova Maria A., junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children of Department of Scientific Research in Pediatrics¹, assistant at Dept of Dermatovenereology². E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5739-0941
Murashkin Nikolai N., DM Sci (habil.), professor, dermatovenereologist, head of Research Institute for Pediatric Dermatology, head of Dept of Dermatology with a group of laser surgery, head of Laboratory of Skin Pathology¹, professor at Dept of Pediatrics and Rheumatology³, professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology⁴, president⁵. ORCID: 0000-0003-2252-8570

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy of the Administration of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

⁵Interregional Public Organization 'Society for Pediatric Dermatologists', Moscow, Russia

Corresponding author: Leonova Maria A. E-mail: dr.maria.leonova@gmail.com

For citation: Leonova M.A., Murashkin N.N. State of sexual development in children with congenital epidermolysis bullosa. *Medical alphabet*. 2022; (27): 50–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-50-56>.



Иммунизация детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вируса ветряной оспы: результаты проспективного исследования

Э. И. Пильгуй¹, Н. Н. Мурашкин^{1,2,4}, С. Г. Макарова^{1,3}, Д. С. Ясаков¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Тяжелое течение ветряной оспы (ВО) может наблюдаться у иммунокомпрометированных пациентов. Наиболее частым осложнением при ветряной оспе является бактериальная суперинфекция. У детей с врожденным буллезным эпидермолизом (ББЭ) заражение *Varicella-zoster virus* (VZV) увеличивает риск кожных инфекционных осложнений, а также утяжеляет течение основного заболевания.

Цель исследования. Изучить безопасность и эффективность вакцинации против ветряной оспы пациентов с ББЭ. На основании полученных данных разработать клинические рекомендации по иммунизации данной категории пациентов от вируса ветряной оспы.

Методы. Сформирована группа детей с установленным диагнозом ББЭ и получившая ранее первую дозу вакцины от ветряной оспы. В ходе исследования была проведена иммунизация второй дозой вакцины от ВО. Переносимость вакцинации оценивалась по количеству нежелательных явлений в поствакцинальном периоде. Оценка иммунного ответа участников определялась по уровню сывороточных антител IgG к VZV методом иммуноферментного анализа.

Результаты. В исследование включено 23 ребенка с ББЭ, которым была проведена иммунизация второй дозой вакцины от ветряной оспы. У всех пациентов после введения вакцины не было отмечено серьезных поствакцинальных реакций и ухудшения основного заболевания в поствакцинальном периоде. У 22 (96 %) участников исследования выявлены показатели IgG к вирусу ветряной оспы, свидетельствующие о сформировавшейся сероконверсии.

Заключение. Результаты работы показали хороший профиль безопасности и эффективности вакцины, что позволяет разработать рекомендации по иммунизации детей с ББЭ от вируса ветряной оспы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, врожденный буллезный эпидермолиз, ветряная оспа, вакцинация, безопасность, эффективность, рекомендации по иммунизации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Н. Н. Мурашкин – получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, «Зелдис-Фарма». Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Immunization of children with congenital epidermolysis bullosa against *Varicella-zoster virus*: results of prospective study

E. I. Pilguy¹, N. N. Murashkin^{1,2,4}, S. S. Makarova^{1,3}, D. S. Yasakov¹

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

³Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Severe chickenpox (CP) may occur in immunocompromised patients. The most common complication of chickenpox is bacterial superinfection. In children with congenital epidermolysis bullosa (CEB), infection with *Varicella-zoster virus* (VZV) increases the risk of skin infectious complications, and also aggravates the course of the underlying disease.

Purpose of the study. To study the safety and efficacy of varicella vaccination in patients with CEB. Based on the data obtained, develop clinical guidelines for immunization of this category of patients against the VZV.

Methods. A group of children was formed with an established diagnosis of CEB and who had previously received the first dose of the varicella vaccine. During the study, immunization with a second dose of vaccine against CP was carried out. Tolerability of vaccination was assessed by the number of adverse events in the post-vaccination period. The assessment of the immune response of the participants was determined by the level of serum IgG antibodies to VZV by enzyme immunoassay.

Results. The study included 23 children with CEB who were immunized with a second dose of varicella vaccine. In all patients, after the introduction of the vaccine, there were no serious post-vaccination reactions and worsening of the underlying disease in the post-vaccination period. In 22 (96 %) study participants, IgG to VZV was detected, indicating seroconversion.

Conclusions. The results of the work showed a good safety and efficacy profile of the vaccine, which makes it possible to develop recommendations for vaccinating children with CEB against the VZV.

KEYWORDS: children, congenital epidermolysis bullosa, chicken pox, vaccination, safety, efficacy, recommendations for immunization.

CONFLICT OF INTEREST. N. N. Murashkin has received research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis and scientific consulting fees from Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis-Pharma. The rest of authors confirmed no conflict of interest.

Введение

Ветряная оспа – острое антропонозное заболевание с высокой степенью контагиозности, вызываемое вирусом из семейства *Herpesviridae*. Возбудитель, обладая тропностью к эпителию кожи и слизистых оболочек, вызывает локальное расширение кровеносных капилляров, серозный отек, отслоение эпидермиса и обуславливает формирование характерных пятнисто-папулезно-везикулезных элементов [1]. Количество элементов сыпи может быть от единичных до нескольких сотен. Заболевание в большинстве случаев сопровождается лихорадкой и симптомами интоксикации, при этом имеет самокупирующееся течение, но у лиц с иммунодефицитными состояниями могут развиваться тяжелые формы ветряной оспы, обусловленные массивной вирусемией и поражением внутренних органов [2, 3].

Одним из наиболее частых осложнений ветряной оспы является стрептококковая и (или) стафилококковая суперинфекция, утяжеляющая течение кожного процесса, способствующая более длительному заживлению высыпных элементов и требующая применения системной противовирусной и антибактериальной терапии [3, 4].

Заражение ветряной оспой может осложнять течение хронических заболеваний, протекающих с нарушением целостности кожного покрова. Одним из таких заболеваний является врожденный буллезный эпидермолиз, клинической характеристикой которого является спонтанное и (или) возникающее в результате минимальной травматизации образование пузырей и эрозий на коже и (или) слизистых оболочках. Для некоторых типов ВБЭ свойственны массивное поражение кожного покрова, длительно незаживающие эрозивно-язвенные дефекты, хроническое воспаление и рубцевание, а также ряд полиорганных осложнений, в том числе гематологические нарушения и вторичные иммунодефицитные состояния [5–7]. Перечисленные особенности ВБЭ являются predisposing факторами для активизации сапрофитных представителей кожной микробиоты и (или) присоединения вторичных бактериальных агентов [8].

На сегодняшний день, несмотря на разработку новых методов диагностики и лечения, одним из основных направлений курации пациентов с ВБЭ продолжает оставаться правильный уход за раневыми поверхностями с целью предотвращения инфекционных осложнений [9, 10]. Кроме того, важным аспектом ведения данной категории больных должна являться профилактика вакциноуправляемых инфекций, прежде всего ветряной оспы [6, 11, 12]. По результатам наблюдений, заражение ветряной оспой детей с ВБЭ в большинстве случаев утяжеляет течение основного заболевания, сопровождаясь явлениями интоксикации, зудом, появлением везикул и эрозий на уязвимом кожном покрове, в том числе на слизистых оболочках, а также инфекционными осложнениями [13].

Врожденный буллезный эпидермолиз, согласно международным экспертным рекомендациям, не является противопоказанием для вакцинопрофилактики [6, 14], при этом в России и ряде стран ближнего зарубежья регистрируется крайне низкий охват вакцинацией данной категории пациентов [15], что связано с малым опытом наблюдения за детьми с ВБЭ ввиду орфанного характера заболевания [16].

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование.

Исследование проводилось с 2021 по 2022 год на базе дерматологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (далее – НМИЦ здоровья детей).

Иммунизация от ветряной оспы осуществлялась в соответствии с существующими рекомендациями в результате введения двух доз живой аттенуированной вакцины с интервалом не менее 6 недель между первым и вторым введением, которые, согласно технике вакцинации, проводятся подкожно в дозе 0,5 мл в область дельтовидной мышцы или переднебоковую область бедра [17].

В данном исследовании проводилась оценка безопасности и эффективности второй дозы вакцины от ВО.

В исследование включено 23 ребенка с подтвержденным диагнозом врожденного буллезного эпидермолиза, получивших первую дозу вакцины от ветряной оспы. Введение второй дозы проведено в ходе настоящего исследования.

Средний возраст детей составил $6,8 \pm 3,8$ года (диапазон от 1 года 10 месяцев до 16 лет 4 месяцев), из них 5 детей имели простую и 18 пациентов – дистрофическую формы ВБЭ.

Безопасность иммунизации у пациентов с ВБЭ оценивалась последовательно в три этапа по количеству нежелательных явлений (НЯ) после вакцинации от ветряной оспы [18, 19].

1 этап – первые 30 минут после вакцинации для выявления острых аллергических реакций.

2 этап – с 1-х по 5-е сутки для регистрации обычных местных реакций (болезненность; отек; покраснение, не превышающее 8 см в диаметре в месте инъекции).

3 этап – с 5-х по 15-е сутки для регистрации системных реакций (появление элементов, характерных для ветряной оспы; повышение температуры; мышечная и головная боль).

Оценку эффективности иммунизации проводили исходя из определения сывороточных антител не ранее чем через 6 недель после введения второй дозы вакцины. Образцы сывороток забирались у детей с ВБЭ в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), которые хранились при температуре -75°C .

Концентрацию IgG VZV определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора Liaison VZV Ig G. Нижний порог чувствительности теста равен 150 мМЕ/мл. Положительным считался результат с уровнем $\text{IgG VZV} \geq 150$ мМЕ/мл.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 25.0 (IBM, США). Описание количественных данных представлено с указанием среднего значения (M), полуширины 95 %-ного доверительного интервала (m), стандартного отклонения (SD), медианы (Me) и квартилей (25; 75). Сравнение количественных данных между группами выполнено с использованием критериев Стьюдента и Манна – Уитни. Оценка качественных данных проведена с использованием критерия хи-квадрат. Различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика иммунного ответа после иммунизации второй дозой вакцины против ветряной оспы

Параметры	Дети с ВБЭ (n = 23)			
	Min-max	M ± m	SD	Me (25; 75)
Возраст (лет)	1,8–16,3	6,8 ± 1,7	3,8	5,8 (3,6; 10,0)
Период, прошедший с момента получения 2-й дозы вакцины от VZV (лет)	1–4	2,00 ± 0,45	1,1	2,0 (1,0; 3,0)
Доля детей с титром IgG к VZV выше 4000 мМЕ/мл (%)	1 (4,3)			
Уровень IgG к VZV в пределах 150–4000 мМЕ/мл	202,0–3620,0	1418,4 ± 483,6	1062,5	1009,0 (672,0; 2105,0)
Доля детей с титром IgG к VZV ниже 150 мМЕ/мл	1 (4,3%)			

Таблица 2

Показатели иммунного ответа после вакцинации от ветряной оспы детей с ВБЭ

Параметры	Дети с простой формой БЭ (n = 5)				Дети с дистрофической формой БЭ (n = 18)				p
	Min-max	M ± m	SD	Me (25; 75)	Min-max	M ± m	SD	Me (25; 75)	
Возраст (лет)	3,5–16,3	8,9 ± 6,7	5,4	8,4 (4,3; 12,2)	1,8–11,1	6,2 ± 1,6	3,2	5,3 (3,4; 9,4)	0,29
Период, прошедший с момента получения 2 дозы вакцины от VZV (месяцев)	1,0–4,0	2,4 ± 1,7	1,3	3,0 (1,0; 3,0)	1,0–4,0	1,9 ± 0,5	1,0	2,0 (1,0; 2,0)	0,54
Доля детей с титром IgG к VZV выше 4000 мМЕ/мл (%)	–				1 (5,5)				–
Уровень IgG к VZV до 4000 мМЕ/мл	202,0–2751,0	1401,5 ± 1945,2	1222,5	1326,5 (461,5; 2266,5)	392,0–3620,0	1422,4 ± 546,7	1063,4	1009,0 (762,0; 1239,0)	0,65
Доля детей с титром IgG к VZV ниже 150 мМЕ/мл (%)	1 (20)				–				–

Перед началом исследования родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше подтверждали участие письменным информированным согласием. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 13 от 20.11.2020).

Результаты

Анализ переносимости иммунизации после введения второй дозы вакцины показал, что течение раннего поствакцинального периода прошло благоприятно у всех участников без развития острых аллергических реакций. На втором этапе наблюдения местные реакции в виде болезненности, гиперемии в месте инъекции зарегистрированы у 6 (25%) детей, на третьем этапе повышение температуры тела в пределах 37,3–38,0 °C отмечалось у 4 (16%) пациентов (см. рис.). Ни у одного ребенка не было зафиксировано ухудшения основного заболевания в поствакцинальном периоде, а также появления элементов, свойственных ветряной оспе.

В интервал от 6 до 18 недель после иммунизации второй дозой вакцины против ветряной оспы проведено определение уровня защитных антител. У 22 участников исследования уровень IgG к вирусу ветряной оспы свидетельствовал о сероконверсии, у 1 ребенка он был менее 150 мМЕ/мл (табл. 1, 2).

Обсуждение

Проведенное исследование впервые демонстрирует результаты анализа безопасности и эффективности полного курса вакцинации от ветряной оспы детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

После введения второй дозы живой аттенуированной вакцины против ветряной оспы у 22 (96%) участников исследования уровень антител свидетельствовал о достижении сероконверсии. У одной девочки 8 лет 5 месяцев

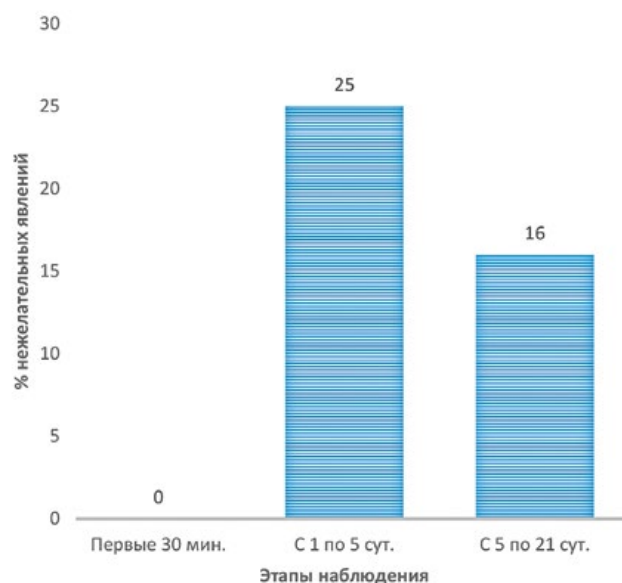


Рисунок. Частота нежелательных явлений после введения второй дозы вакцины против ветряной оспы у детей с ВБЭ.

с диагнозом «врожденный буллезный эпидермолиз, простая генерализованная форма» (skin peeling syndrome) антитела к вирусу ветряной оспы не достигли защитного уровня. Из сопутствующих осложнений выявлена недостаточность питания на фоне основного заболевания, при лабораторном обследовании – недостаточность витамина D. По данным вакцинального анамнеза, ранее девочка была привита от ряда вакциноуправляемых инфекций, от даты введения первой дозы вакцины от ветряной оспы прошло более 2 лет.

Наблюдение за пациентами на всех этапах поствакцинального периода не зарегистрировало серьезных нежелательных явлений, не отмечено ухудшения течения основного заболевания.

Заключение

Обзор современной литературы свидетельствует о возрастающем количестве исследований в области диагностики и инновационных методах лечения буллезного эпидермолиза. Поиск научных работ, посвященных наблюдениям и результатам вакцинопрофилактики детей с ВБЭ, свидетельствует об отсутствии публикаций, посвященных этой теме. Высокий риск инфекционных осложнений со стороны раневых поверхностей кожного покрова, в ряде случаев наличие вторичных иммунодефицитных состояний, ухудшение состояния детей с врожденным буллезным эпидермолизом на фоне течения ветряной оспы являются показанием для предотвращения вирусной инфекции у этой категории пациентов.

Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о хорошем профиле безопасности и иммуногенности вакцины от ветряной оспы у детей с ВБЭ. Длительный срок, прошедший после введения первой дозы вакцины, требует контроля уровня сероконверсии после второго введения вакцины. Таким образом, положениями для внесения в клинические рекомендации по иммунопрофилактике от ветряной оспы детей, страдающих врожденным буллезным эпидермолизом, могут быть следующие:

- 1) независимо от формы ВБЭ детям необходимо проводить обязательную вакцинацию от ветряной оспы;
- 2) вакцинацию следует осуществлять вне проявлений острых инфекционных заболеваний на фоне хорошо контролируемых мер симптоматического и поддерживающего лечения;
- 3) процедура проводится строго в условиях прививочного кабинета;
- 4) введение препарата должно быть в месте наименьшего поражения кожного покрова, вдали от пузырных элементов, эрозий, очагов свежего рубцевания. Традиционной локализацией для вакцинации является переднебоковая поверхность бедра, область дельтовидной мышцы верхней трети плеча, возможно введение препарата в подлопаточную область;
- 5) после вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением врача кабинета вакцинопрофилактики не менее 30 минут.

Сведения об авторах

Пильгуй Элеонора Игоревна, врач консультативно-диагностического отделения КДЦ¹. E-mail: lina_pilguy@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8960-0077
Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., проф., рук. НИИ детской дерматологии, зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, зав. лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии¹, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии², проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии⁴. ORCID: 0000-0003-2252-8570
Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., зав. отделом профилактической педиатрии¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины³. ORCID: 0000-0002-3056-403X
Ясаков Дмитрий Сергеевич, к.м.н., с.н.с. отдела профилактической педиатрии¹. ORCID: 0000-0003-1330-2828

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Пильгуй Элеонора Игоревна. E-mail: lina_pilguy@mail.ru

Для цитирования: Пильгуй Э.И., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Ясаков Д.С. Иммунизация детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вируса ветряной оспы: результаты проспективного исследования. Медицинский алфавит. 2022; (27): 57–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-57-60>.

Список литературы / References

1. Протокол ведения больных «Ветряная оспа». ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска, ФГБУ «НЦ Иммунологии» ФМБА России, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «ИМГМУ им. И.М. Сеченова», 2014.
Protocol for the management of patients with chicken pox. Clinical Hospital No. 1 in Smolensk, Central Institute of Immunology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, First Moscow State Medical University, 2014.
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ветряной оспой. ГБОУ ВПО «СПб ГМУ» Минздрава РФ, ФГБУ «НИИДИ ФМБА РФ», 2015.
Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care to children with chickenpox. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, 2015.
3. Live Attenuated Varicella Vaccine: Prevention of Varicella and of Zoster. Anne A Gershon, Michael D Gershon, Eugene D Shapiro. J Infect Dis. 2021 Oct; 224 (Suppl 4): S387–S397.
4. Вакцинопрофилактика ветряной оспы: кто в группе риска. Кузнецова И.О. XIV Межрегиональная научно-практическая конференция «За здоровое завтра!» в рамках Европейской недели иммунизации, 2019.
Vaccination of chickenpox: who is at risk. Kuznetsova I.O. XIV Interregional Scientific and Practical Conference 'For a Healthy Tomorrow' as part of European Immunization Week 2019.
5. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: update recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. 2014.
6. Буллезный эпидермолиз. Руководство для врачей под редакцией Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой, 2019.
Epidermolysis bullosa. A guide for doctors, edited by N.N. Murashkin, L.S. Namazova-Baranova, 2019.
7. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated issues. J Am Acad Dermatol. 2009.
8. Mellerio JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. Dermatol. Clin. 2010. 28 (2): 267–269, IX.
9. Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. Marinkovich MP, Tang JY. J Invest Dermatol. 2019 Jun; 139 (6): 1221–1226.
10. Best practice guidelines for skin wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. Wound International. Denyer J, Pillay E, Clapham J, 2017.
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденным буллезным эпидермолизом. М. Союз педиатров России, 2015. 39 с.
Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with congenital epidermolysis bullosa. M. Union of Pediatricians of Russia, 2015. 39 p.
12. Tkachenko N.E., Novikova D.A., Fedoseenko M.V. Safety of vaccination of patients with epidermolysis bullosa. ESPID, 35rd Annual Meeting Madrid, Spain, May 23–27, 2017, 20B Education: Vaccine development, immunogenicity and safety.
13. Э.И. Пильгуй, Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова, М.Г. Галицкая, Д.С. Ясаков. Особенности течения ветряной оспы и иммунизация вакцинацией детей с врожденным буллезным эпидермолизом от вируса Varicella zoster: результаты ретроспективного и проспективного исследования. Медицинский алфавит № 27. 2022. Дерматология (2), с. 46–50.
E.I. Pilguy, N.N. Murashkin, S.G. Makarova, M.G. Galitskaya, D.S. Yaskov. Features of course of chickenpox and immunization vaccination of children with congenital epidermolysis bullosa against Varicella zoster virus: Results of retrospective and prospective study. Medical Alphabet No. 27. 2022. Dermatology (2), pp. 46–50.
14. Hachem M, Zambun G, Bourdon-Lanoy E et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis. 2014; 9: 76.
15. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Пильгуй Э.И. Охват иммунизацией детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вакциноуправляемых инфекций согласно национальным программам профилактических прививок: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (5): 396–401.
Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Pilguy E.I. Immunization coverage of children with congenital epidermolysis bullosa against vaccine-preventable infections according to national immunization programs: a cross-sectional study. Questions of Modern Pediatrics. 2021; 20 (5): 396–401.
16. Н.Н. Потекаев, О.В. Жукова, О.В. Поршина, Г.К. Часова. Клинико-эпидемиологические особенности врожденного буллезного эпидермолиза в Москве. Клиническая дерматология и венерология. 2017. 6. С. 83–89.
N.N. Potekhaev, O.V. Zhukova, O.V. Porshina, G.K. Hourly. Clinical and epidemiological features of congenital epidermolysis bullosa in Moscow. Clinical Dermatology and Venereology. 2017. 6. P. 83–89.
17. https://www.vidal.ru/drugs/varilix_17884
18. Иммунопрофилактика-2020. Справочник, 14-е издание. В.К. Таточенко, Н.А. Озеретковский, 2020. с. 297–299.
Immunoprophylaxis-2020. Handbook, 14th edition. V.C. Tatochenko, N.A. Ozeretskovsky, 2020. p. 297–299.
19. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. В.И. Скворцова, М.А. Мурашко, А.Ю. Попова, 2019.
Guidelines for the detection, investigation and prevention of adverse events after immunization. V.I. Skvortsova, M.A. Murashko, A.Yu. Popova, 2019. p. 15.

Статья поступила / Received 07.11.22
 Получена после рецензирования / Revised 10.11.22
 Принята в печать / Accepted 14.11.22

About authors

Pilguy Eleonora I., physician at Consultative and Diagnostic Dept of CDC¹. E-mail: lina_pilguy@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8960-0077
Murashkin Nikolai N., DM Sci (habil.), professor, head of Research Institute for Pediatric Dermatology, head of Dept of Dermatology with Laser Surgery Group, head of Laboratory of Skin Pathology in Children of Dept of Scientific Research in Pediatrics¹, professor at Dept of Pediatrics and Pediatric Rheumatology², professor at Dept of Dermatovenereology and cosmetology⁴. ORCID: 0000-0003-2252-8570
Makarova Svetlana G., DM Sci (habil.), head of Dept of Preventive Pediatrics¹, professor at Dept of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine³. ORCID: 0000-0002-3056-403X
Yasakov Dmitry S., PhD Med, senior researcher at Dept of Preventive Pediatrics¹. ORCID: 0000-0003-1330-2828

¹National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

³Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

⁴Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: Pilguy Eleonora I. E-mail: lina_pilguy@mail.ru

For citation: Pilguy E.I., Murashkin N.N., Makarova S.S., Yaskov D.S. Immunization of children with congenital epidermolysis bullosa against Varicellazoster virus: results of prospective study. Medical alphabet. 2022; (27): 57–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-57-60>.



Противовирусная терапия в профилактике осложнений косметологических процедур

А. С. Круглова¹, С. Н. Гресь²

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Процедуры большинства врачебных косметологических манипуляций сопровождаются нарушением целостности кожного покрова, что увеличивает прежде всего риск возникновения инфекционных осложнений. Среди других факторов риска, влияющих на развитие такого рода осложнений, можно выделить действие активных компонентов препаратов, нарушение технологии выполнения процедур. Реактивация герпесвирусной инфекции – одно из осложнений малоинвазивных косметологических процедур (лазерная абляция, инъекционные методики, микронидлинг, пилинг). Довольно много косметологов недооценивают повышенные риски осложнений косметологических процедур, в частности реактивацию герпетической инфекции, и не осведомлены о необходимости проведения профилактических курсов противогерпетической терапии, включая краткосрочные (эпизодические) и долгосрочные схемы супрессивного лечения противовирусными препаратами. Лучшая стратегия управления герпесвирусной инфекции в контексте проведения косметологических процедур, обладающих потенциальным риском в отношении реактивации вируса, это профилактика. Профилактические мероприятия должны включать тщательный сбор анамнеза с последующим анализом рисков обострения герпесвирусной инфекции и подбор персонализированной супрессивной терапии. В этом плане валацикловир (Валцикон) является наиболее обоснованным выбором и может быть рекомендован для применения в широкой клинической практике для супрессивной краткосрочной и длительной терапии. Терапия обострений герпесвирусной инфекции должна включать двухкомпонентную схему применения противовирусного системного препарата (валацикловир) и наружного препарата (рибавирин).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: герпесвирусная инфекция, осложнения косметологических процедур, валацикловир, Валцикон, рибавирин, Девирс, эпизодическая противовирусная терапия, супрессивная длительная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antiviral therapy in prevention of complications of cosmetic procedures

L. S. Kruglova¹, S. N. Gres²

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

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The procedures of most medical cosmetic manipulations are accompanied by a violation of the integrity of the skin, which primarily increases the risk of infectious complications. Among other risk factors influencing the development of such complications, one can single out the action of the active components of the drugs, violation of the technology for performing procedures. Reactivation of herpes virus infection is one of the complications of minimally invasive cosmetic procedures (laser ablation, injection techniques, microneedling, peeling). Quite a lot of cosmetologists underestimate the increased risks of complications of cosmetic procedures, in particular the reactivation of a herpes infection, and are not aware of the need for preventive courses of antiherpetic therapy, including short-term (episodic) and long-term regimens of suppressive treatment with antiviral drugs. The best strategy for managing herpes virus infection in the context of cosmetic procedures with a potential risk of virus reactivation is prevention. Preventive measures should include a thorough history taking followed by an analysis of the risks of exacerbation of herpes virus infection and the selection of personalized suppressive therapy. In this regard, valaciclovir (Valcicon) is the most reasonable choice and can be recommended for use in wide clinical practice for suppressive short-term and long-term therapy. Therapy for exacerbations of herpes viral infection should include a 2-component scheme for the use of an antiviral systemic drug (valaciclovir) and an external drug (ribavirin).

KEYWORDS: herpes virus infection, complications of cosmetic procedures, valaciclovir, Valzikon, ribavirin, Devirs, episodic antiviral therapy, suppressive long-term therapy.

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

Актуальность исследования

В настоящее время существует внушительный арсенал методов эстетической коррекции инволютивных изменений кожи, позволяющих с различной степенью эффективности и безопасности нивелировать клинические проявления старения кожи: аппликационные, инъекционные, аппаратные, малоинвазивные хирургические вмешательства и масштабные пластические

операции [1, 2]. При этом в последние десятилетия значительно увеличилось количество проводимых малоинвазивных процедур, для которых характерны минимальные сроки реабилитации и высокий эффект, особенно в составе комплексных программ. Условно все методы коррекции инволютивных изменений кожи можно разделить на две группы: процедуры без нару-

Таблица
Классификация вируса герпеса

Род	Вирус	Основные клинические формы
Вирусы простого герпеса (<i>Simplexvirus</i>)	Вирус простого герпеса 1-го типа (HSV-1)	Герпес слизистой оболочки и кожи, кератоконъюнктивит, гепатит, энцефалит и другие неврологические осложнения
	Вирус простого герпеса 2-го типа (HSV-2)	Генитальный герпес, герпес новорожденных, диссеминированный герпес
Вирусы ветряной оспы / опоясывающего герпеса (<i>Varicellovirus</i>)	Вирус ветряной оспы (VZV, или HHV-3)	Ветряная оспа, диссеминированная ветряная оспа, опоясывающий лишай, неврологические осложнения, гигантоклеточная пневмония
Цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i>)	Цитомегаловирус (CMV, или HHV-5)	Врожденные аномалии плода, цитомегалия при иммунодефиците, мононуклеозоподобное заболевание
Вирусы, образующие розеола (<i>Roseolavirus</i>)	Вирус герпеса человека типа 6A (HHV-6A)	Системные болезни при синдроме приобретенного иммунного дефицита (СПИД), височная медианная эпилепсия, лимфопрлиферативные злокачественные новообразования, рассеянный склероз
	Вирус герпеса человека типа 6B (HHV-6B)	Внезапная экзантема, фебрильные судороги, мононуклеозоподобный синдром, интерстициальный пневмонит, лимбический энцефалит, а также системные болезни после трансплантации органов
	Вирус герпеса человека 7-го типа (HHV-7)	Синдром хронической усталости, неврологические осложнения, лимфопрлиферативные новообразования
Лимфотропные вирусы (<i>Lymphocryptovirus</i>)	Вирус Эпштейна – Барр (EBV, или HHV-4)	Инфекционный мононуклеоз, хронический мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, В-клеточная лимфома, лимфопрлиферативные заболевания
Вирусы саркомы Капоши (<i>Rhadinovirus</i>)	Вирус герпеса человека 8-го типа (HHV-8)	Саркома Капоши, болезнь Кастлемана, лимфомы серозных оболочек

шения целостности кожного покрова и с его нарушением (аблятивная лазерная терапия, инъекционные методики). Последние имеют больший риск развития инфекционных осложнений, в том числе обострение герпесвирусной инфекции [3, 4]. Наибольший риск обострения герпесвирусной инфекции отмечается после таких процедур, как химический пилинг, инъекционные методы, в том числе контурная пластика, аблятивные лазерные методики, микронидлинг.

Инъекция филлерами – наиболее частая нехирургическая косметическая процедура, выполняемая в мире. Инъекционный уход за лицом и дермальные наполнители являются вариантом лечения возрастной потери тургора тканей, атрофических рубцов, скульптурирования и контурирования лица, увеличения определенных анатомических зон, таких как губы и нос, лечения атрофии или асимметрии, вызванной заболеванием [5, 6].

Гиалуроновая кислота, используемая в качестве филлера, представляет собой несulfатированный гликозаминогликановый полисахарид, состоящий из повторяющихся дисахаридных звеньев глюкуроновой кислоты N-ацетилглюкозамина. Инъекции гиалуроновой кислоты относительно безопасны с коротким периодом восстановления и небольшим риском осложнений. Среди осложнений можно отметить гематомы, зуд, инфекционные осложнения в краткосрочном периоде и неудовлетворительную форму, формирование грануляций в долгосрочной перспективе. Относительно редкие осложнения включают аллергические реакции, сосудистую эмболию [7]. Реактивация герпеса после инъекции гиалуроновой кислоты отмечается редко, но при проведении процедур в области красной каймы губ наблюдается часто и может вызывать панику у пациентов, значительно снижая качество жизни и удовлетворенность от проводимой процедуры [8].

Лазерная терапия в эстетической медицине позволяет решать широкий спектр проблем: коррекция инволютивных изменений, сосудистая патология, нарушение пигментации и другие. Механизм действия лазеров основан на теории селективного фототермолиза и определяется возможностью лазерного излучения воздействовать на различные целевые хромофоры, что обуславливает дифференцированный подход к их назначению [9]. Для коррекции признаков хроно- и фотостарения наиболее часто используются аблятивные методы. Аблятивные лазерные процедуры (CO₂-лазер, эрбиевый лазер), в том числе в фракционной методике, относятся к процедурам с нарушением целостности кожного барьера и могут осложняться вторичной инфекцией, вызывать обострение герпеса [10, 11].

На сегодняшний день описано восемь отдельных видов в семействе вирусов герпеса, которыми заражаются люди: ВПГ-1, ВПГ-2, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека -6, -7, -8 (табл. 1). 90 % населения планеты инфицировано одним или несколькими вирусами простого герпеса (ВПГ), у 10–20 % из них отмечается рецидивирующее течение [12].

Активная репликация вируса и иммунный ответ в основном приводят к острым клиническим симптомам, которые включают ангионевротический отек, эритему, местную боль и в дальнейшем формирование корки. Снижение вирусной нагрузки сопровождается улучшением симптомов [12, 13]. После косметологических процедур, как правило, отмечается активация ВПГ1 и ВПГ2, значительно реже может возникнуть опоясывающий герпес [13].

Механизм реактивации герпетической инфекции после инъекций гиалуроновой кислоты или аппаратных методов включает: местную травму, так как происходит прямое повреждение аксона иглой или лазером; воспалительную реакцию после введения филлера или лазерной терапии; системный стресс или иммуносупрессию.

Реактивация вируса обычно появляется в области воздействия лазера или введения филлера, в основном



Рисунок 1. Обострение простого герпеса после косметологических процедур.

в периоральной области, красной кайме губ и носогубных складок. Активация вируса обычно наблюдается через 24–48 часов после введения филлера или проведения лазерной процедуры в проекции места воздействия [14–16]. Однако в некоторых случаях реактивация вируса может распространяться и затрагивать соседние области. В большинстве случаев его необходимо отличать от аллергических реакций на гиалуроновую кислоту. Острые аллергические реакции на гиалуроновую кислоту обычно возникают в течение 48 часов после инъекции, проявляются как местное воспаление или невоспалительный отек в месте инъекции.

Диагностика ВПГ 1-го и 2-го типа основывается на типичной клинической картине в совокупности с симптомами – предвестниками обострения (зуд, покалывание, жжение, болезненность в местах последующих высыпаний). Гистопатологическое исследование окрашенных гематоксилин-эозином препаратов обычно недостаточно для постановки диагноза. Культуральный метод диагностики, который до сих пор считается «золотым стандартом», требует много времени и имеет более низкую чувствительность по сравнению с другими методами. Мазки по Цанкау на ВПГ и вирус ветряной оспы легко и быстро проводятся в клинических условиях и позволяют быстро поставить диагноз [17].

Клиническая картина герпесвирусной инфекции патогномонична и включает продромальный период (субъективные симптомы, включая жжение, зуд, покалывание, реже болезненность), в дальнейшем развивается симптоматика с различной степенью тяжести (эритема, отек, пузырьки, эрозии), которые разрешаются с формированием корок (рис. 1). Реже, как осложнение косметологических процедур, встречается опоясывающий герпес (рис. 2).

Терапия симптоматического ВПГ основывается на применении противовирусных препаратов: ацикловир, валацикловира гидрохлорид и фамцикловир. Современные терапевтические подходы можно разделить на три группы: прерывистая эпизодическая терапия (ПЭТ), длительная супрессивная терапия (ДСТ) и краткосрочная супрессивная терапия (КСТ) [18]. ПЭТ используется для купирования острых эпизодов заболевания, длительная супрессивная терапия применяется при частых рецидивах и неконтролируемом течении, краткосрочную

супрессивную терапию используют для предотвращения орального и генитального герпеса в течение короткого времени (перед значимыми событиями, косметологическими процедурами и т. д.).

В случае эпизода обострения ВПГ следует назначать ПЭТ в дозе 500–1000 мг валацикловира гидрохлорида 2 раза в день в течение 7 дней [18]. Терапия должна начинаться в течение не позднее 24 часов после начала появления симптомов на стадии продромальной или эритематозной [19].

Профилактика герпесвирусной инфекции включает информирование пациентов о рисках реактивации герпеса, анализ потенциальных рисков на основании сбора анамнеза и назначение супрессивной (краткосрочной или длительной) терапии в зависимости от анамнестических данных пациента.

Следует отметить, что много косметологов недооценивают повышенные риски осложнений косметологических процедур, в частности реактивацию герпетической инфекции, и не осведомлены о необходимости проведения профилактических курсов противогерпетической терапии, включая краткосрочные (эпизодические) и долгосрочные схемы супрессивного лечения противовирусными препаратами.

Оценка риска реактивации герпетической инфекции включает сбор анамнеза (рецидивы герпетической инфекции и их частота), прошлые косметологические



Рисунок 2. Опоясывающий лишай после проведения косметологических процедур.

процедуры и связанные с ними эпизоды реактивации вируса, эффективность противовирусной терапии при предыдущих обострениях, использование схем длительной супрессивной терапии с уточнением суточной дозы препарата и проводится с учетом потенциального риска самой процедуры. Стратегия ведения таких пациентов подразумевает профилактическое применение противогерпетических препаратов [20].

Валацикловир (Валцикон) – современный отечественный противовирусный препарат, зарегистрированный для лечения и профилактики герпесвирусной инфекции. Валацикловир (Валцикон) системно и специфически воздействует на причину заболевания (см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Валцикон), обладает высокой биодоступностью, ускоряет процесс исчезновения симптоматики (кожных высыпаний, зуда и т.д.), пролонгирует безрецидивный период, имеет удобный режим приема – уменьшает кратность приема и количество таблеток на курс лечения [21–23].

Общие рекомендации по профилактике обострений герпетической инфекции в зависимости от анамнеза – пациентам необходимо назначение супрессивной терапии:

- пациенты с редкими обострениями герпесвирусной инфекции (одно или несколько обострений в течение жизни) – в случаях проведения аблятивных процедур, пилинга, микронидлинга или инъекционных методик – начало приема Валцикона (суточная доза 500 мг) за 1–3 дня до процедуры длительностью 7 дней;
- пациенты с отягощенным анамнезом герпесвирусной инфекции и обострениями – 1–2 раза в год – начало приема Валцикона (суточная доза 500 мг) за 5 дней до процедуры длительностью 10 дней;
- пациенты с отягощенным анамнезом герпесвирусной инфекции и обострениями – 3–5 раз в год – начало приема Валцикона (суточная доза 1000 мг) за 5 дней до процедуры длительностью 10 дней;
- пациенты с отягощенным анамнезом герпесвирусной инфекции и обострениями более 5 раз в год – начало приема Валцикона (суточная доза 1000 мг) за 5 дней до процедуры и длительностью 6 месяцев с последующей оценкой целесообразности продолжения приема валацикловира;
- в ряде случаев у пациентов с постоянно рецидивирующим течением герпесвирусной инфекции рассматривается вопрос длительной супрессивной терапии в дозе, превышающей 1000 мг: 1500, 2000 или 3000 мг в сутки длительностью 6 месяцев с последующей оценкой целесообразности продолжения приема Валцикона.

В случаях, когда пациент забыл принять противовирусный препарат, о чем необходимо осведомляться в день проведения процедуры, следует рекомендовать начать прием валацикловира на протяжении 5 дней в дозе, зависящей от анамнеза (частые обострения – не менее 1000 мг в сутки, редкие обострения – 500 мг 1 раз в сутки). При обострениях преимущество име-

ют двухкомпонентные схемы лечения (системный + топический препарат). В качестве наружной терапии можно рекомендовать использование крема Девирс 7,5%, который содержит рибавирин. Рибавирин является синтетическим аналогом нуклеозидов, активных *in vitro* в отношении некоторых РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Наиболее чувствительные к рибавирину ДНК-вирусы – вирус простого герпеса, что обуславливает целесообразность его применения в комплексной терапии обострений герпесвирусной инфекции после косметологических процедур.

В заключение следует отметить, что лучшая стратегия управления герпесвирусной инфекции в контексте проведения косметологических процедур, обладающих потенциальным риском в отношении реактивации вируса, – это профилактика. Профилактические мероприятия должны включать тщательный сбор анамнеза с последующим анализом рисков обострения герпесвирусной инфекции и подбор персонифицированной супрессивной терапии. В этом плане валацикловир (Валцикон) является наиболее обоснованным выбором и может быть рекомендован для применения в широкой клинической практике для супрессивной краткосрочной и длительной терапии. Терапия обострений герпесвирусной инфекции должна включать двухкомпонентную схему применения противовирусного системного препарата (валацикловир) и наружного препарата (рибавирин).

Список литературы / References

1. Martinez-Zapata M. J. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. M. J. Martinez-Zapata, A. J. Martí-Carvajal, I. Solà, J. A. Expósito, I. Boliar, L. Rodríguez, J. García, C. Zaror. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Vol. 25 (5).
2. Miller M. Q. Regenerative Medicine in Facial Plastic and Reconstructive Surgery: A Review. M. Q. Miller, A. Dighe, Q. Cui, S. S. Park, J. J. Christopel. *JAMA Facial Plast Surg*. 2016. Vol. 18 (5). P. 391–394.
3. Мингазова Л. Р., Карпова Е. И., Орлова О. Р., Котенко К. В., Круглова Л. С. Осложнения в виде нейропатических расстройств в области лица после контурной инъекционной пластики. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. № 2. С. 31–34.
4. Mingazova L. R., Karpova E. I., Orlova O. R., Kotenko K. V., Kruglova L. S. Complications in the form of neuropathic disorders in the face after contour injection plastics. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014. No. 2. P. 31–34.
5. Котенко К. В., Карпова Е. И., Круглова Л. С., Жукова О. В., Мухина Е. С. Наиболее частые осложнения контурной инъекционной пластики деформаций тканей лица и возможности их профилактики низкоинтенсивным лазерным излучением. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013. № 3. С. 55–58.
6. Kotenko K. V., Karpova E. I., Kruglova L. S., Zhukova O. V., Mukhina E. S. The most common complications of contour injection plastics of facial tissue deformities and the possibility of their prevention by low-intensity laser radiation. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2013. No. 3. P. 55–58.
7. Shahrabi FS, Sexton J, Stone JD, et al. Lip nodules caused by hyaluronic acid filler injection: report of three cases. *J. Head Neck Pathol* 2012; 6: 16–20.
8. Del Campo R, Mandy S. Commentary on delayed onset nodules secondary to a smooth cohesive 20mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. *J. Dermatol Surg*. 2015; 41: 940–1.
9. Cohen JL. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg* 2008; 34 (Suppl 1): S92–9.
10. Möller S, Schmidtke M, Weiss D, et al. Synthesis and antiherpetic activity of carboxymethylated and sulfated hyaluronan derivatives. *Carbohydr Polym* 2012; 90: 608–15.
11. Потекеев Н. Н., Круглова Л. С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва. МДВ. 2012. 280 с.
12. Potekeev N. N., Kruglova L. S. *Laser in dermatology and cosmetology*. Moscow. MDV. 2012. 280 p.
13. Круглова Л. С., Шептий О. В. Абляционная шлифовка кожи с помощью СО₂-лазера: преимущества метода и техника проведения процедур. *Пластическая хирургия*. 2013. № 1. С. 124–128.
14. Kruglova L. S., Sheptiy O. V. Ablative skin resurfacing using a CO₂ laser: advantages of the method and procedure technique. *Plastic Surgery*. 2013. No. 1. P. 124–128.

11. Котенко К.В., Круглова Л.С., Мимов А.В. Реабилитационные мероприятия после проведения различных лазерных процедур. *Пластическая хирургия*. 2013. № 3. С. 353–355.
Kotenko K.V., Kruglova L.S., Mimov A.V. Rehabilitation measures after various laser procedures. *Plastic Surgery*. 2013. No. 3. P. 353–355.
12. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386 (9995): 743–800.
13. Kim B, Somia N. Herpes reactivation after injection of dermal fillers. *ANZ J Surg* 2013; 83: 998. Differential diagnosis of cheilitis. How to classify cheilitis? *Acta Clin Croat* 2018; 57: 342–51.
14. Dougherty AL, Rashid RM, Bangert CA. Angioedema-type swelling and herpes simplex virus reactivation following hyaluronic acid injection for lip augmentation. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: e21–2.
15. Gazzola R, Pasini L, Cavallini M. Herpes virus outbreaks after dermal hyaluronic acid filler injections. *Aesthet Surg J* 2012; 32: 770–2.
16. Khoo CS, Tan HJ, Sharis Osman S. A Case of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) encephalitis as a possible complication of cosmetic nasal dermal filler injection. *Am J Case Rep* 2018; 19: 825–8.
17. Kelly B, Shimon T. Reintroducing the Tzanck smear. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 141–52.
18. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1137–44.
19. Le Cleach L, Trinquart L, Do G, Maruani A, Lebrun-Vignes B, Ravaud P, Choudhury O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (8): CD009036.
20. Chisholm C, Lopez L. Cutaneous infections caused by herpesviridae: A review. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1357–62.
21. Spruance S.L., Tyring S.K., DeGregorio B., et. al., A Large-Scale, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial of Peroral Valaciclovir for Episodic Treatment of Recurrent Herpes Genitalis, Valaciclovir HSV Study Group. *Arch Intern Med*. 1996 Aug 12–26; 156 (15): 1729–35.
22. Горячкина М.В., Белоусова Т.А., Эпизодическая и супрессивная терапия простого герпеса ациклическими нуклеозидами. *Клиническая дерматология и венерология*. № 4. 2014. С. 68–74.
Goryachkina M. V., Belousova T. A., Episodic and suppressive therapy of herpes simplex with acyclic nucleosides, *Clinical dermatology and venereology*. No. 4. 2014. P. 68–74.
23. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: A placebo-controlled study of once daily therapy. *Genitourin Med*, 1997; 73: 105–9.

Статья поступила / Received 20.10.22
Получена после рецензирования / Revised 27.10.22
Принята в печать / Accepted 05.11.22

Сведения об авторах

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

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

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 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 Cosmetology¹. E-mail: kruglovals@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-5044-5265

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

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the
President of Russia, Moscow, Russia
²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Гресь С.Н. Противовирусная терапия в профилактике осложнений косметологических процедур. *Медицинский алфавит*. 2022; (27): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-61-66>.

For citation: Kruglova L.S., Gres S.N. Antiviral therapy in prevention of complications of cosmetic procedures. *Medical alphabet*. 2022; (27): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-61-66>.



Роль дерматокосметики в стратегии лечения пациентов с акне

А. С. Круглова, Н. В. Грязева, Е. Д. Вербова

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

РЕЗЮМЕ

В соответствии с клиническими рекомендациями при акне любой тяжести рекомендовано бережное очищение и увлажнение с использованием средств специализированной дерматокосметики, восстанавливающих барьерные свойства кожи, обладающих противовоспалительным действием и не содержащих раздражающих кожу компонентов, а также комедогенных веществ. Бережный уход за кожей также должен сопровождать любую наружную и системную лекарственную терапию акне. В то же время безрецептурные препараты и средства по уходу за кожей, такие как некомедогенные очищающие и увлажняющие средства, успешно зарекомендовали себя в монотерапии легких форм акне и в качестве поддерживающей терапии. Гамма средств дерматокосметики Normaderm («Лаборатории Vichy») специально разработана с учетом потребностей склонной к жирности проблемной кожи при акне. В состав средств Normaderm входят различные активные вещества, позволяющие решать определенные проблемы при акне за счет воздействия на различные звенья патогенеза заболевания. В данной статье мы приводим клинические примеры применения специализированной косметики Vichy Normaderm у пациентов с акне в различных клинических ситуациях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, нарушение барьерной функции кожи, дерматокосметика, Normaderm.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Конфликт интересов отсутствует.

Role of dermatocosmetics in treatment strategy for acne patients

L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, E. D. Verbovaya

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

In accordance with clinical recommendations for acne of any severity, gentle cleansing and moisturizing is recommended using specialized dermatocosmetics that restore the barrier properties of the skin, have an anti-inflammatory effect and do not contain skin-irritating components, as well as comedogenic substances. Gentle skin care should also accompany any topical and systemic acne drug therapy. At the same time, over-the-counter (OTC) skin care products, such as non-comedogenic cleansers and moisturizers, have been successful in both the monotherapy of mild acne and as maintenance therapy. The range of Normaderm dermatocosmetics (Vichy Laboratoires) is specially designed to meet the needs of oily acne prone skin. The composition of Normaderm products includes various active substances that allow solving certain problems with acne by influencing various links in the pathogenesis of the disease. In this article, we provide clinical examples of the use of specialized Vichy Normaderm cosmetics in patients with acne in various clinical situations.

KEY WORDS: acne, impaired skin barrier function, dermatocosmetics, Normaderm.

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

Актуальность исследования

Акне относится к хроническим воспалительным заболеваниям сально-волосного аппарата кожи и характеризуется образованием ретенционных (открытые и закрытые комедоны) и воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы). Как показывают эпидемиологические исследования, акне являются наиболее распространенным дерматологическим заболеванием во всем мире, которым, по оценкам, страдают 650 миллионов подростков и взрослых [1]. В странах Европы, Америки и России им страдают от 60 до 80% подростков [2, 3]. Хотя акне считается преимущественно заболеванием подростков, оно становится все более распространенным во взрослом возрасте, особенно у женщин [4]. Основными осложнениями акне являются симптомы постакне – рубцы и поствоспалительная гиперпигментация (ПВГ), которые встречаются довольно часто и оказывают отрицательное влияние на качество жизни [5]. В различных исследованиях сообщалось о психологическом и эмоциональном дистрессе из-за акне, в том числе низкой самооценке, социальной тревожности, депрессии и суицидальных мыслях [6].

Патофизиология акне сложна и многофакторна [7] и включает периферический гормональный фактор и стимуляцию врожденного иммунитета комменсальными бактериями (*C. acnes* и *S. epidermidis*) микробиома с потерей его разнообразия, а также другие внутренние факторы, такие как генетическая предрасположенность.

Классический взгляд на патогенез включает воспаление, гиперсеборею, гиперкератоз и бактериальную колонизацию. Воспаление запускается прямыми и косвенными многофакторными, сложными и взаимосвязанными механизмами, при этом активируются провоспалительные факторы, такие как толл-подобные рецепторы (TLR), интерлейкин-1 (IL) и IL-8, β -дефензин-4 (hBD) и матриксные металлопротеазы (MMP) [8]. Повышение образования кожного сала снижает микробное разнообразие кожи, а *C. acnes* может изменять локальную среду, так как содержит многочисленные кластеры биосинтетических генов и липаз, которые способствуют синтезу противомикробных и иммуномодулирующих молекул [9]. К внешним триггерам, способствующим появлению акне,

Таблица
Состав продуктов Vichy Normaderm (в том числе Phytosolution)

Активное вещество	Механизм действия	Продукт Normaderm
Салициловая кислота	«Растворяет» смесь себума и ороговевших клеток в порах, обладает отшелушивающим действием, стимулируя обновление клеток эпидермиса [16, 17]	Корректирующий уход двойного действия; пробиотическая обновляющая сыворотка, гель для умывания; корректирующий уход против несовершенств, 24 часа увлажнения
Пробиотик Bifidus	Восстанавливает состав микробиома и защитный барьер кожи	Корректирующий уход двойного действия; гель для умывания
Пробиотическая фракция (Vitreoscilla ferment)	Восстанавливает состав микробиома и защитный барьер кожи	Входит в состав Пробиотической обновляющей сыворотки
Гиалуроновая кислота натурального происхождения	Увлажнение [18]	Корректирующий уход двойного действия
Гликолевая кислота	Отшелушивание ороговевших клеток эпидермиса [19]	Пробиотическая обновляющая сыворотка, сужающий поры очищающий лосьон
Липогидроксикислота (LHA)	Отшелушивание ороговевших клеток эпидермиса [20]	Корректирующий уход против несовершенств, 24 часа увлажнения
Airlicium	Абсорбирует излишки себума, придает коже матовость	Корректирующий уход против несовершенств, 24 часа увлажнения
Цинк	Способствует снижению выработки кожного сала [21, 22, 23]	Корректирующий уход двойного действия; мицеллярный лосьон для очищения проблемной кожи
Олигоэлементы	Противовоспалительное действие [24]	Гель для умывания
Термальная вода	Успокаивающее, противовоспалительное	Все средства

относятся экспозом-факторы: косметика, стресс, курение, воздействие ультрафиолета, а также питание и загрязнение окружающей среды [9].

В зависимости от решаемых задач лечение пациентов с акне можно разделить на:

- основную (индукционную) терапию, которая приводит к стойкой ремиссии;
- сопроводительную (адыювантную) терапию, задачами которой являются потенцирование действия основной терапии или снижение побочных эффектов;
- поддерживающую терапию, которая следует за основной терапией и включает длительный прием препаратов (как наружно, так и внутрь) для поддержания состояния ремиссии при акне.

Текущие рекомендации по лечению акне включают топическую, системную терапию, при этом объем мероприятий зависит от степени тяжести, и использование специализированной дерматокосметики. Системная терапия (ретиноид, антибиотики) и топические препараты, такие как ретиноиды, антибиотики и пероксид бензоила, могут вызывать изменения эпидермального барьера и быть связаны с ксерозом и раздражением кожи [10]. Эти побочные эффекты могут снизить приверженность лечению и, таким образом, отрицательно сказаться на терапевтических результатах [10]. Следует отметить, что нарушение барьерной функции характерно для акне и является следствием патологического процесса с усугублением на фоне применения ряда лекарственных препаратов [11], при этом прежде всего снижается увлажненность кожи [12]. Поэтому стратегия ведения пациентов с акне включают обязательное применение специализированной дерматокосметики.

В соответствии с клиническими рекомендациями пациентам с акне рекомендовано при любой степени тяжести бережное очищение и увлажнение с использованием средств специализированной дерматокосметики, восстанавливающих барьерные свойства кожи, обладающих противовоспалительным действием и не содержащих раздражающих кожу компонентов (спирт, кератолитиче-

ские средства в высоких концентрациях и др.), а также комедогенных веществ. Бережный уход за кожей также должен сопровождать любую наружную и системную лекарственную терапию акне [2].

В то же время безрецептурные препараты и средства по уходу за кожей, такие как некомедогенные очищающие и увлажняющие средства, успешно зарекомендовали себя в монотерапии легких форм акне, в комплексе с лекарственными препаратами и в качестве поддерживающей терапии [13]. Взрослые женщины с акне на лице часто имеют сухую кожу, склонную к раздражению, и для них безрецептурные средства дерматокосметики могут быть методом выбора. Поэтому в последнее время роль безрецептурного лечения акне либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с рецептурными препаратами вызывает особый интерес у врачей, так как такой подход, безусловно, улучшает результаты лечения [14].

Дерматокосметика Normaderm (Нормадерм)

По данным ряда авторов, рекомендации по лечению легкой формы акне могут начинаться с безрецептурных средств [7, 10, 13]. При этом безрецептурные дерматокосметические средства, включая уход за кожей, могут быть рекомендованы в сочетании с местными или пероральными рецептурными препаратами, а также в качестве поддерживающей терапии [15].

Гамма Normaderm («Лаборатории Vichy») специально разработана с учетом потребностей склонной к жирности проблемной кожи при акне. В состав средств Normaderm входят различные активные вещества, позволяющие решать определенные проблемы при акне за счет воздействия на различные звенья патогенеза заболевания (см. табл.).

Кроме того, дерматокосметические продукты, воздействующие на дополнительные патогенетические звенья, могут использоваться в качестве дополнения к лекарственной терапии, в том числе очищающие лосьоны, дневные и ночные композиции, содержащие активные вещества с легким комедонолитическим и противовоспалительным действием. Например, гликолевая кислота способствует экстружии коме-



Рисунок 1. Применение средств Normaderm у пациентки с папуло-пустулезным акне легкой степени тяжести (до применения и через месяц).

донов и обладает синергетическим эффектом при лечении акне в сочетании с топическими ретиноидами [25, 26], средства дерматокосметики с салициловой кислотой повышают эффективность перорального изотретиноина [27].

Однако многие вопросы эффективности дерматокосметики требуют дальнейшего изучения и дополнительных исследований. В данной статье мы приводим клинические примеры применения специализированной косметики Vichy Normaderm у пациентов с акне в различных клинических ситуациях.

Клинический пример 1

Пациентка Н., 25 лет. Жалобы на повышенную жирность кожи, периодически возникающие воспалительные элементы. Считает себя больной в течение 6 месяцев, начало заболевания связывает со стрессом. В подростковом возрасте отмечались схожие высыпания, лечилась ретиноидами с хорошим эффектом, рецидивов не отмечалось. Сопутствующая соматическая патология отсутствует. Обследование (биохимический анализ крови, гормональный статус) не выявило патологии. На момент обращения клиническая картина представлена единичными комедонами, папулами, пустулами на фоне гиперсебореи. Диагноз: акне взрослых, папуло-пустулезная форма, легкая степень тяжести. Рекомендовано: очищающий гель для умывания Normaderm Phytosolution (для снятия макияжа – мицеллярный лосьон), корректирующий уход двойного действия Normaderm Phytosolution (2

раза в день – утром и вечером). В результате монотерапии с использованием дерматокосметики Normaderm отмечается значительное улучшение (рис. 1). Рекомендовано продолжить применение средств Normaderm в течение 6 месяцев.

Клинический пример 2

Пациентка К., 28 лет. Жалобы на высыпания на коже лица. Считает себя больной с подросткового возраста. В подростковом возрасте отмечались тяжелой степени тяжести акне, лечилась антибиотиками, ретиноидами с хорошим эффектом. В дальнейшем процесс протекал с периодическими обострениями. Сопутствующая соматическая патология отсутствует. Обследование (биохимический анализ крови, гормональный статус) не выявило патологии. На момент обращения клиническая картина представлена единичными комедонами, папулами, пустулами на фоне поствоспалительной гиперпигментации. Диагноз: акне взрослых, папуло-пустулезная форма, легкая степень тяжести, постакне. Рекомендовано: очищающий гель для умывания Normaderm Phytosolution (для снятия макияжа – мицеллярный лосьон), корректирующий уход двойного действия Normaderm Phytosolution (раз в день – утром) и пробиотическая обновляющая сыворотка Normaderm (раз в день – вечером). В результате монотерапии с использованием дерматокосметики Normaderm отмечается значительное улучшение (рис. 2). Рекомендовано продолжить применение средств Normaderm в течение 6 месяцев.



Рисунок 2. Применение средств Normaderm у пациентки с папуло-пустулезным акне легкой степени тяжести (до применения и через 3 месяца).



Рисунок 3. Применение средств Normaderm у пациентки с папуло-пустулезным акне легкой степени тяжести (до применения и через 2 месяца).



Рисунок 4. Применение фиксированной комбинации «адапален + БПО» и средств Normaderm у пациентки с папуло-пустулезным акне средней степени тяжести (до применения и через 2 месяца).

Клинический пример 3

Пациентка О., 14 лет. Жалобы на высыпания на коже лица. Считает себя больной в течение года. Не лечилась, самостоятельно использовала спиртовые растворы, скрабы. Сопутствующая соматическая патология отсутствует. На момент обращения клиническая картина представлена единичными комедонами, папулами, пустулами на фоне гиперсебореи. Диагноз: акне, папуло-пустулезная форма, легкая степень тяжести. Рекомендовано: очищающий гель для умывания Normaderm Phytosolution (для снятия макияжа – мицеллярный лосьон), корректирующий уход двойного действия Normaderm Phytosolution (раз в день – утром) и пробиотическая обновляющая сыворотка Normaderm (раз в день – вечером). В результате монотерапии с использованием дерматокосметики Normaderm отмечается значительное улучшение (рис. 3). Рекомендовано продолжить применение средств Normaderm на постоянной основе длительное время.

Клинический пример 4

Пациентка Ш., 17 лет. Жалобы на высыпания на коже лица. Считает себя больной в течение 4 лет. Последние 2 месяца использовала наружно фиксированную комбинацию «адапален + БПО» с хорошим эффектом. На фоне терапии в клинической картине преобладают поствоспалительная гиперпигментация и единичные папулы и пустулы. Сопутствующая соматическая патология отсутствует. На момент обращения клиническая картина представлена единичными комедонами, папулами, пустулами, ПВГ на фоне ксероза кожи. Диагноз: акне, папуло-пустулезная форма, средняя степень тяжести, постакне. Рекомендовано: продолжить применение препарата адапален + БПО, очищающий гель для умывания Normaderm Phytosolution (для снятия макияжа – мицеллярный лосьон), корректирующий уход двойного действия Normaderm Phytosolution (раз в день – утром). В результате комбинированной терапии с использованием дерматокосметики Normaderm и фиксированной комбинации «адапален + БПО» отмечается значительное улучшение (рис. 4). Рекомендовано продолжить комплексную терапию на протяжении 6 месяцев.



Рисунок 5. Применение адапалена и средств Normaderm у пациента с акне и постакне (до применения и через 3 месяца).

Клинический пример 5

Пациент Г., 16 лет. Жалобы на высыпания на коже лица. Считает себя больным в течение 3 лет. Год назад завершил курс приема изотретиноина, однако постоянно отмечал единичные высыпания. Сопутствующая соматическая патология отсутствует. На момент обращения клиническая картина представлена единичными папулами, пустулами, множественными рубцами и ПВГ. Диагноз: акне, постакне. Рекомендовано: адапален, очищающий гель для умывания Normaderm Phytosolution, корректирующий уход двойного действия Normaderm Phytosolution (раз в день – утром). В результате терапии с использованием адапалена и дерматокосметики Normaderm отмечается значительное улучшение (рис. 5). Рекомендовано продолжить применение средств Normaderm на постоянной основе длительное время, в плане лечения – лазерная коррекция рубцов.

Клинический пример 6

Пациент Л., 16 лет. Жалобы на высыпания на коже лица. Считает себя больным в течение 2 лет. Лечился самостоятельно топическими антибиотиками, спиртовыми болтушками – без эффекта. Сопутствующая соматическая патология отсутствует. На момент обращения клиническая картина представлена множественными папулами, пустулами, единичными узлами, множественными рубцами и ПВГ. Диагноз: акне, тяжелая степень тяжести, постакне. Рекомендовано: изотретиноин 0,5 мг/кг на протяжении 6 месяцев, очищающий гель для умывания Normaderm Phytosolution, корректирующий уход двойного действия Normaderm Phytosolution (2 раза в день – утром и вечером). В результате комплексной терапии с использованием изотретиноина и дерматокосметики Normaderm отмечается значительное улучшение (рис. 6). Рекомендовано продолжить лечение.

Заключение

Акне является распространенным хроническим воспалительным заболеванием, и методы лечения, ориентированные на степень тяжести акне, включают топические и системные препараты. Роль специализированной косметики в дерматологии, в частности при акне, становится все более важной, поскольку данные средства обладают терапевтической эффективностью в отношении основных звеньев патогенеза.



Рисунок 6. Применение изотретиноина и средств Normaderm у пациента с акне и постакне (до лечения и через 3 месяца).

Дерматокосметика имеет потенциал для использования в качестве монотерапии или в сочетании с медикаментозным лечением. Поэтому для дерматологов важно ориентироваться в дерматокосметике, чтобы эффективно и надлежащим образом консультировать пациентов по их использованию. В соответствии с клиническими рекомендациями использование адекватного ухода за кожей является неотъемлемой частью лечения акне. Последние достижения науки и технологии открыли новую эру в их развитии, а данные средства проходят исследования, сравнимые с теми, которые используются при разработке и оценке фармацевтической продукции. Гамма Normaderm («Лаборатории Vichy») специально разработана с учетом потребностей проблемной кожи при акне. В состав средств Normaderm входят различные активные вещества, позволяющие решать определенные

проблемы при акне за счет воздействия на различные звенья патогенеза заболевания. Дерматокосметические средства Normaderm могут быть рекомендованы в качестве монотерапии при комедональном и папуло-пустулезном акне легкой степени тяжести, в комбинации с топической и системной терапией при среднетяжелых и тяжелых формах дерматоза, а также в качестве поддерживающего лечения после окончания лекарственной терапии.

Список литературы / References

1. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015; 172 (Suppl 1): 3–12.
2. Акне и розацеа. Под редакцией Кругловой Л.С. ГЭОТАР-Медиа. 2021. 207 с.
3. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: Prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmetol Invest Dermatol*. 2018; 11: 59–69.
4. Aufreth N, Claudel JP, Leccia MT, Poli F, Farhi D, Dreno B. AFAST – adult female scoring tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016; 30 (5): 824–828.
5. Bhargava S, Cunha PR, Lee J, Kroumpouzos G. Acne scoring management: systematic review and evaluation of the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19 (4): 459–477.
6. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011; 131 (2): 363–370.
7. Dreno B, Pecastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Euro Acad Dermatol Venerol*. 2018; 32 (Suppl 2): 5–14.
8. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017; 31 (Suppl 5): 8–12.
9. Dreno B, Shourick J, Kerob D, Boulac A, Taieb C. The role of the exposome in acne: results from an international patient survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2020; 34: 1057–1064.
10. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016; 30 (8): 1261–1268.
11. Fabbrocini G, Rossi AB, Thouverin MD, et al. Fragility of epidermis: acne and post-procedure lesion skin. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017; 31 (Suppl 6): 3–18.
12. Thiboutot D, Del Rosso JQ. Acne vulgaris and the epidermal barrier: Is acne vulgaris associated with inherent epidermal abnormalities that cause impairment of barrier functions? Do any topical acne therapies alter the structural and/or functional integrity of the epidermal barrier? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013; 6 (2): 18–24.
13. Gollnick HPM. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015; 29 (Suppl 5): 1–7.
14. Lynde CW, Andriessen A, Barankin B, et al. Moisturizers and ceramide-containing moisturizers may offer concomitant therapy with benefits. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7 (3): 18–26.
15. Lynde CW, Andriessen A, Barankin B, et al. Moisturizers and ceramide-containing moisturizers may offer concomitant therapy with benefits. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7 (3): 18–26.
16. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 651–663.
17. Shalita AR. Comparison of a salicylic acid cleanser and a benzoyl peroxide wash in the treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 1989; 11: 264–267.
18. Bowe WP, Shalita AR. Effective over-the-counter acne treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 170–176.
19. Bissonnette R, Baldur C, Seite S et al. Randomized study comparing the efficacy and tolerance of a lipophilic hydroxy acid derivative of salicylic acid and 5% benzoyl peroxide in the treatment of facial acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8: 19–23.
20. Levesque A, Hamzavi I, Seite S et al. Randomized trial comparing a chemical peel containing a lipophilic hydroxy acid derivative of salicylic acid with a salicylic acid peel in subjects with comedonal acne. *J Cosmet Dermatol* 2011; 10: 174–178.
21. Yamaoka J, Kume T, Akaike A, Miyachi Y. Suppressive effect of zinc ion on iNOS expression induced by interferon-gamma or tumor necrosis factor-alpha in murine keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2000; 23: 27–35.
22. Jarrousse V, Costex-Rizzi N, Khammari A et al. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 492–496.
23. Isard O, Knaul AC, Aries MF et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 59–6.
24. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 20–27.
25. Dreno B, Castell A, Tsankov N et al. Interest of the association retinaldehyde/glycolic acid in adult acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23: 529–532.
26. Elson ML. Differential effects of glycolic acid and tretinoin in acne vulgaris. *Cosmet Dermatol* 1992; 5: 36–40.
27. Kar BR, Tripathy S, Panda M. Comparative study of oral isotretinoin versus oral isotretinoin + 20% salicylic Acid peel in the treatment of active acne. *J Cutan Aesthetic Surg* 2013; 6: 204–208.

Статья поступила / Received 05.11.22

Получена после рецензирования / Revised 08.11.22

Принята в печать / Accepted 14.11.22

Сведения об авторах

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

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

Вербовая Елена Дмитриевна, ординатор 2-го года кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: verbovaya.lena@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1446-4450

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

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

About authors

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

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

Verbovaya Elena D., 2-year intern of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: verbovaya.lena@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1446-4450

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Вербовая Е.Д. Роль дерматокосметики в стратегии лечения пациентов с акне. Медицинский алфавит. 2022; (27): 67–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-67-72>.

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Verbovaya E.D. Role of dermatocosmetics in treatment strategy for acne patients. Medical alphabet. 2022; (27): 67–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-67-72>.



Оценка эффективности косметологических процедур у женщин в постменопаузальном периоде

Ю. В. Кудревич, О. Р. Зиганшин, И. И. Долгушин

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Исследование посвящено изучению содержания коллагенов I и III типов, ламинина в эпидермисе и дерме, инсулиноподобного и сосудистого факторов роста в коже женщин с сохраненным менструальным циклом и женщин, находящихся в менопаузе. Также проведено исследование содержания этих же показателей после проведенных косметологических процедур, направленных на улучшение качества кожи. В постменопаузальном периоде наблюдается незначительное снижение содержания в коже коллагенов I и III типов, ламинина, инсулиноподобного и сосудистого факторов роста. Косметологические процедуры, направленные на коррекцию возрастных изменений через стимуляцию регенеративных процессов в коже, эффективны как у женщин с сохраненным менструальным циклом, так и у женщин, находящихся в менопаузальном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менопауза, коллаген, эффективность косметологических процедур.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of effectiveness of cosmetic procedures in postmenopausal women

Y. V. Kudrevich, O. R. Ziganshin, I. I. Dolgushin

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

The study is devoted to the study of the content of collagen types I and III, laminin in the epidermis and dermis, insulin-like and vascular growth factors in the skin of women with a preserved menstrual cycle and women in menopause. A study was also made of the content of the same indicators after cosmetic procedures aimed at improving the quality of the skin. The degree of effectiveness of cosmetic procedures for skin regeneration was determined depending on the presence or absence of menopause.

KEY WORDS: menopause, collagen, effectiveness of cosmetic procedures.

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

Введение

Широко известно, что с возрастом происходит снижение количества коллагена в организме, меняется скорость его синтеза, происходят изменения в метаболизме этого белка, изменяется соотношение различных типов коллагена. В коже, связках, сухожилиях, костной ткани преобладает коллаген I типа, который является самым прочным из всех типов коллагена. С возрастом (уже после 30 лет) количество коллагена I типа начинает постепенно снижаться, а количество коллагенов III и IV типа увеличиваться, что ведет к изменению прочности соединительной ткани [1, 2]. Возрастные изменения соединительной ткани прежде всего будут заметны в отношении кожи, что будет проявляться появлением морщин, снижением эластичности, возрастным птозом тканей. Появлению возрастных изменений способствует как старение фибробластов, так и изменения механических свойств кожи. Снижение синтеза коллагена из-за старения фибробластов обусловлено более низкой продукцией проколлагена I типа дермальными фибробластами, выделенными из кожи молодых (от 18 до 29 лет) по сравнению с пожилыми (старше 80 лет) людьми. Используя морфологические, ультраструктурные и флуоресцентные микроскопические исследования, установлено, что степень прочности дермоэпидермального соединения и количество клеток кожи у молодых людей

значительно превышают эти же показатели у людей старшей возрастной группы [3].

На старение кожи, кроме возраста, оказывают влияние и другие факторы: генетика, образ жизни, курение, ультрафиолетовое излучение, количество потребляемой воды, использование косметических средств. У женщин на старение кожи и соединительной ткани также влияет уровень эстрогенов. Наибольшему изменению подвержен коллаген I типа. У мужчин и женщин с возрастом происходит снижение синтеза коллагенов I, III и IV типов, при этом метаболические процессы отличаются в зависимости от пола [4]. У женщин, находящихся в менопаузе, возрастные изменения происходят быстрее по сравнению с более молодыми женщинами. Снижение эстрогена замедляет митотическую активность в базальном слое эпидермиса, снижает синтез коллагена и способствует утолщению дермоэпидермального соединения, но при избегании ультрафиолетового излучения, использовании фотозащитных кремов, поддержка достаточного потребления воды и регуляция дефицита эстрогена способствуют значительному замедлению старения кожи. Кроме того, применение косметологических процедур, направленных на стимуляцию образования коллагена, является эффективным методом в борьбе с возрастными изменениями кожи [5–7].

Таблица 1
Первоначальное количество структурных компонентов кожи и факторов роста у женщин в зависимости от наличия менструального цикла

Показатель	Показатели качества кожи до процедур у женщин с сохраненным менструальным циклом, n = 20	Показатели качества кожи до процедур у женщин в менопаузе, n = 7	p Критерий Уилкоксона
Коллаген I типа в дерме, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 26,39 (24,12; 28,31)	24,21 (21,30; 27,15)	p ₁₋₂ = 0,123
Коллаген III типа в дерме, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 30,11 (26,45; 32,18)	30,73 (25,80; 33,21)	p ₁₋₂ = 0,139
Ламинин в эпидермисе, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 14,50 (11,52; 18,41)	13,40 (11,52; 17,91)	p ₁₋₂ = 0,358
Ламинин в дерме, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 2,81 (1,18; 3,15)	1,61 (1,12; 2,31)	p ₁₋₂ = 0,427
IGF в эпидермисе, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 4,03 (2,62; 6,01)	3,33 (2,12; 5,31)	p ₁₋₂ = 0,357
VEGF в дерме, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 1,67 (1,05; 2,46)	1,26 (0,92; 2,03)	p ₁₋₂ = 0,576

Примечание: n – число обследованных женщин; Me – медиана; P₂₅, P₇₅ – 25 и 75 процентиля; p₁₋₂ – значимость различий между показателями у женщин с сохраненным менструальным циклом и женщин в менопаузе по критерию Уилкоксона.

Таблица 2
Постпроцедурное содержание структурных компонентов кожи и факторов роста у женщин в зависимости от наличия менструального цикла

Показатель	Показатели качества кожи до процедур у женщин с сохраненным менструальным циклом, n = 20	Показатели качества кожи до процедур у женщин в менопаузе, n = 7	p Критерий Уилкоксона
Коллаген I типа в дерме, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 30,06 (27,85; 33,18)	26,95 (24,15; 29,00)	p ₁₋₂ = 0,245
Коллаген III типа в дерме, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 32,90 (29,15; 35,1)	32,59 (26,85; 34,91)	p ₁₋₂ = 0,423
Ламинин в эпидермисе, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 15,01 (12,12; 18,25)	14,95 (12,45; 18,10)	p ₁₋₂ = 0,365
Ламинин в дерме, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 2,92 (1,85; 4,45)	1,96 (1,22; 3,11)	p ₁₋₂ = 0,125
IGF в эпидермисе, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 4,47 (2,15; 5,95)	5,22 (3,15; 6,20)	p ₁₋₂ = 0,562
VEGF в дерме, об%	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) 1,88 (1,25; 2,75)	1,28 (0,85; 2,45)	p ₁₋₂ = 0,378

Примечание: n – число обследованных женщин; Me – медиана; P₂₅, P₇₅ – 25 и 75 процентиля; p₁₋₂ – значимость различий между показателями у женщин с сохраненным менструальным циклом и женщин в менопаузе по критерию Уилкоксона.

Целью нашего исследования было сравнение количества коллагенов I и III типов, ламинина, сосудистого и инсулиноподобного факторов роста у женщин с сохраненным менструальным циклом и женщин, находящихся в менопаузе, а также определение интенсивности восстановления этих показателей при проведении косметологических процедур в зависимости от наличия или отсутствия менструального цикла.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 27 женщин, которым были однократно проведены различные косметологические процедуры, направленные на коррекцию возрастных изменений кожи (биоревитализация, или воздействие эрбиевого лазера, или одновременная комбинированная терапия ревитализантом и лазерным воздействием). Все пациентки были в возрасте от 40 до 55 лет, при этом двадцать женщин имели сохраненный менструальный цикл, а семь находились в менопаузальном периоде; длительность менопаузы у всех была не более 3 лет. Косметологическому воздействию подвергалась кожа лица и правой заушной области в проекции сосцевидного отростка. До процедур и через 1,5 месяца после процедур методом punch-биопсии забирался фрагмент кожи правой заушной области, в котором с помощью моноклональных антител определялось количество коллагенов I и III типов, ламинина, сосудистого (VEGF) и инсулиноподобного (IGF) факторов роста. Для статистической обработки полученных данных использовалась программа SPSS Statistics 19.

Результаты и обсуждение

При сравнении первоначального количества структурных показателей кожи и факторов роста у женщин, находящихся в менопаузе и вне ее, мы обнаружили различия в содержании этих показателей. У женщин с сохраненным менструальным циклом количество коллагена I типа в дерме, ламинина в эпидермисе и дерме, инсулиноподобного фактора роста в эпидермисе и сосудистого фактора в дерме несколько превышало таковые у женщин, находящихся в менопаузальном периоде. Наблюдалась лишь тенденция к снижению в количестве, так как различия не были статистически значимыми. Количество коллагена III типа практически не различалось между группами. Эти данные представлены в *таблице 1*.

При сравнении количества тех же показателей после процедур у женщин разных групп мы обнаружили такую же тенденцию. Содержание коллагена I типа, ламинина в эпидермисе и дерме, инсулиноподобного фактора роста в эпидермисе и сосудистого фактора роста в дерме было больше у женщин с сохраненным менструальным циклом, кроме содержания IGF в эпидермисе. Он был выше у женщин, находящихся в менопаузе. Количество коллагена III типа было одинаковым. Статистически значимых различий не наблюдалось (*табл. 2*).

Для определения степени эффективности косметологического воздействия и интенсивности восстановления кожи после процедур у женщин с сохраненным циклом и находящихся в менопаузе, мы посчитали процент изменения

содержания исследуемых величин. Количество коллагенов I и III типов увеличивалось практически одинаково: коллаген I типа – на 11–13 %, коллаген III типа – на 6–9 %, хотя наблюдалась тенденция к более выраженному увеличению у женщин с сохраненным циклом. Количество ламинина в эпидермисе и дерме и количество IGF в большей степени увеличивалось у женщин, находящихся в менопаузе, особенно количество IGF, увеличение которого произошло на 57 %. Количество VEGF, напротив, увеличилось в группе женщин с сохраненным циклом. Все данные представлены в *таблице 3*.

Обсуждение

Наши данные по количеству коллагенов I и III типов совпадают с литературными данными. Количество коллагена I типа у женщин с сохраненным циклом было несколько выше, чем у женщин второй группы. Такая же тенденция наблюдалась и в содержании ламинина в эпидермисе и дерме, а также в содержании инсулиноподобного и сосудистого факторов роста. Различия не являлись статистически значимыми, вероятно, из-за того, что длительность менопаузы у обследуемых женщин была не более 3 лет и выраженных изменений не наблюдалось. После стимулирующих косметологических процедур количество коллагенов I и III типов увеличивалось в большей степени у женщин с сохраненным циклом. Вероятно, это связано с непосредственным эстрогеновым влиянием на метаболизм коллагена, но вот количество ламинина в эпидермисе и дерме и инсулиноподобного фактора роста, который влияет на размножение клеток соединительной ткани и синтетические процессы в ней, увеличивалось значительно у женщин в период менопаузы. Причиной этому, вероятно, служили снижение этих показателей и пока еще сохраненная способность к регенерации кожи при стимуляции регенеративных процессов, поэтому восстановительные процессы проходили более интенсивно там, где была более выраженная необходимость восстановить утраченное.

Выводы

В постменопаузальном периоде наблюдается незначительное снижение содержания в коже коллагенов I и III типов, ламинина, инсулиноподобного и сосудистого факторов роста. Косметологические процедуры, направленные на коррекцию возрастных изменений через стимуляцию регенеративных процессов в коже, являются эффективным методом как у женщин с сохраненным менструальным циклом, так и у женщин, находящихся в менопаузальном

Таблица 3

Относительное изменение содержания структурных показателей кожи и факторов роста у женщин в зависимости от наличия менструального цикла

Показатель	Процент изменения содержания структурных компонентов кожи и факторов роста у женщин с сохраненным менструальным циклом, n = 20	Процент изменения содержания структурных компонентов кожи и факторов роста у женщин в менопаузе, n = 7
Коллаген I типа в дерме	13,0	11,0
Коллаген III в дерме	9,0	6,0
Ламинин в эпидермисе	3,0	11,0
Ламинин в дерме	3,0	21,0
IGF в эпидермисе	10,0	57,0
VEGF в дерме	12,0	1,5

периоде. Стимуляция регенерации кожи в ранний постменопаузальный период происходит весьма активно, что способствует эффективной коррекции изменений, связанных с хронологическим и менопаузальным старением.

Список литературы / References

1. Радзинский В.Е. Перинеология. М.: Медицинское информационное агентство. 2006. С. 14–91.
2. Radzinsky V.E. Perineology. Moscow: Medical Information Agency. 2006. pp. 14–91.
3. Ильина И.Ю., Юмина С.В., Жданова М.С. Влияние гормонов на метаболизм коллагена у женщин с дисплазией соединительной ткани и без нее. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009. № 5. С. 207–215.
4. Ilyina I. Yu., Yumina S. V., Zhdanova M. S. Effect of hormones on collagen metabolism in women with and without connective tissue dysplasia. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine. 2009. No. 5. P. 207–215.
5. Varani J., Dame K M, Rittie L. [et al.]. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. The American Journal of Pathology. 2006. No. 168 (6). P. 1861–1868.
6. Kehlet N.S., Willumsen N., Ambrecht G. [et al.]. Age-related collagen turnover of the interstitial matrix and basement membrane: Implications of age- and sex-dependent remodeling of the extracellular matrix. PLoS One. 2018. No. 13 (3). e0194458.
7. Park S., Kang S., Lee W. J. Menopause, Ultraviolet Exposure, and Low Water Intake Potentially Interact with the Genetic Variants Related to Collagen Metabolism Involved in Skin Wrinkle Risk in Middle-Aged Women. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. No. 18 (4). P. 2044.
8. Raine-Fenning N.J., Mark P Brincaat M.P., Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: Implications for treatment. American Journal of Clinical Dermatology. 2003. No. 4 (6). P. 371–378.
9. Bensaleh H., Belgnaoui F. Z., Douira L. [et al.]. Skin and menopause. Annales d'Endocrinologie. 2006. No. 67 (6). P. 575–580.

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторах

Кудревич Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии. E-mail: cyton@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8867-0775

Зиганшин Олег Раисович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой дерматовенерологии. 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 иммунологии. E-mail: dol-i@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0901-8042

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Автор для переписки: Кудревич Юлия Валерьевна. E-mail: cyton@mail.ru

Для цитирования: Кудревич Ю.В., Зиганшин О.Р., Долгушин И.И. Оценка эффективности косметологических процедур у женщин в постменопаузальном периоде. Медицинский алфавит. 2022; (27): 73–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-73-75>.

About authors

Kudrevich Yuliya V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology. E-mail: cyton@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8867-0775

Ziganshin Oleg R., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology. E-mail: ziganshin_oleg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5857-0319

Dolgushin Ilya I., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, honored scientist of Russian Federation, head of Dept of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: dol: ii@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0901-8042

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Kudrevich Yulia V. E-mail: cyton@mail.ru

For citation: Kudrevich Y.V., Ziganshin O.R., Dolgushin I.I. Evaluation of effectiveness of cosmetic procedures in postmenopausal women. Medical alphabet. 2022; (27): 73–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-73-75>.



Лечение сосудистых новообразований неодимовым лазером в практике косметолога

С. И. Суркичин, А. С. Холупова

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

РЕЗЮМЕ

Сосудистые приобретенные изменения на коже взрослого человека чаще всего не доставляют человеку физического дискомфорта, но вносят существенное ухудшение в психоэмоциональное состояние человека, являясь заметным эстетическим недостатком. Использование микросекундного неодимового лазера Nd:YAG для удаления сосудистых новообразований кожи, позволяет оказывать склерозирующее и повреждающее действие на сосудистое новообразование, но не оказывать выраженного действия на окружающие ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сосудистые новообразования, гемангиомы, Nd:YAG, неодимовый лазер, телеангиоэктазии, микросекундный лазер, обзор.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of vascular neoplasms with neodymium laser in practice of cosmetologist

S. I. Surkichin, L. S. Kholupova

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Acquired vascular changes on the skin most often do not cause physical discomfort to a person, but make a significant deterioration in the psycho-emotional state of a person, being a noticeable aesthetic disadvantage. The use of a microsecond neodymium laser Nd:YAG to remove vascular neoplasms of the skin makes it possible to have a sclerosing and damaging effect on the vascular neoplasm, but not to have a pronounced effect on the surrounding tissues.

KEYWORDS: vascular neoplasms, hemangiomas, Nd:YAG, neodymium laser, telangiectasias, microsecond laser, review.

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

Сосудистые приобретенные изменения на коже взрослого человека чаще всего не доставляют человеку физического дискомфорта, но вносят существенное ухудшение в психоэмоциональное состояние человека, являясь заметным эстетическим недостатком.

Сосудистые изменения представляют собой структурные аномалии сосудистой системы и могут состоять из капилляров, вен, лимфатических сосудов, артерий или их комбинаций. В таких очагах отсутствует пролиферация эндотелиальных клеток, и они в большинстве своем не регрессируют [1].

В настоящее время для систематизации сосудистых аномалий используют классификацию Международного общества изучения сосудистых аномалий (International Society for the Study Of Vascular Anomalies, ISSVA), принятую в 2014 году [2].

Сосудистые опухоли:

- инфантильная гемангиома;
- врожденная гемангиома;
- пучковидная гемангиома;
- капошиформная гемангиоэндотелиома;
- веретенноподобная гемангиоэндотелиома;
- другие, редкие гемангиоэндотелиомы;
- приобретенные сосудистые опухоли (пиогенная гранулема, гемангиома в виде мишени, микровенулярная гемангиома и т.д.).

Сосудистые мальформации:

- 1) мальформации с медленным кровотоком:
 - а) капиллярные:
 - «винное пятно»;
 - телеангиэктазия;
 - ангиокератома;
 - б) венозные:
 - обычная спорадическая;
 - синдром Бина;
 - семейная кожная и слизистых оболочек;
 - гломангиома;
 - синдром Мафуччи;
 - в) лимфатические;
- 2) мальформации с быстрым кровотоком:
 - артериальная;
 - артериовенозная фистула;
 - артериовенозная;
- 3) комбинированные сложные сосудистые мальформации.

Принципиальным вопросом в этой классификации является разделение сосудистых аномалий на сосудистые опухоли и мальформации. Гемангиома представляет собой эндотелиальную гиперплазию и является доброкачественной опухолью. Мальформация – это дефект строения сосудов, который возникает в процессе эмбрио- и васкулогенеза.

Учитывая, что видимые сосудистые проявления могут быть как изолированным проявлением патологии, так и частью синдрома, ведение таких пациентов требует привлечения специалистов различного профиля, а именно терапевтов или педиатров, офтальмологов, отоларингологов, гематологов, хирургов, ортопедов и даже психологов [3].

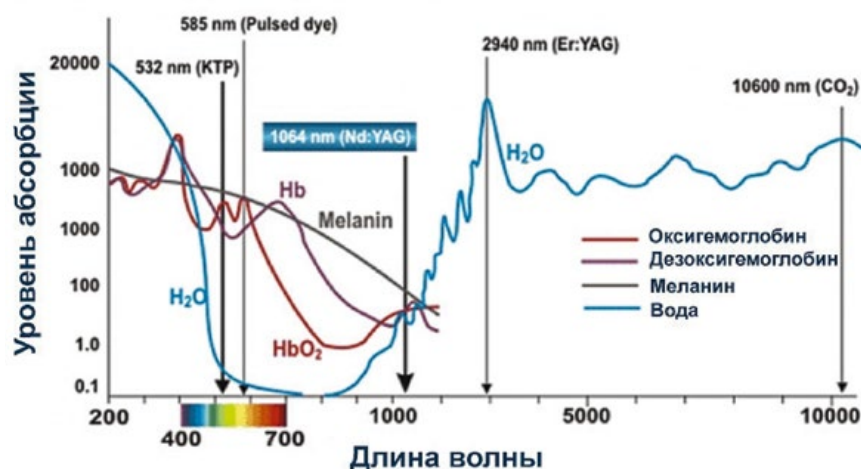
В практике врача-косметолога наиболее часто встречаются поверхностные новообразования, представляющие эстетические дефекты. Достаточно часто такие изменения встречаются в результате неверно выбранной тактики ухода за кожей, частых травматических процедуры.

Лечение гемангиом заключается в разрушении опухолевых клеток с целью достижения наилучшего косметического результата. До недавнего времени лечение сосудистой патологии кожи было ограничено и возможно только при небольших размерах новообразования.

Возможно удаление поверхностных гемангиом кожи методом криодеструкции, но этот метод ограничен поверхностным расположением новообразования [4]. Доказана эффективность электрокоагуляции точечных поверхностных новообразований кожи, но ее применение при лечении более крупных кожных мальформаций характеризуется неудовлетворительными косметическими результатами [5]. Радиохирургическое воздействие показано при лечении глубоко расположенных обширных новообразований, доступность которых с применением других методов сомнительна, но также получаем неудовлетворительный эстетический результат. Применение склерозирующих препаратов позволяет добиваться хороших результатов, однако метод малоэффективен в отношении поверхностных и кожных поражений. [6]. Доказана эффективность склеротерапии сосудистых новообразований [7].

В лечении поверхностно расположенных сосудистых мальформаций и опухолей наиболее перспективным считают использование лазерных систем [8, 9, 10].

Значительные изменения в терапии сосудистых поражений произошли благодаря появлению лазерных систем. При лазерной коагуляции кровеносных сосудов существует не-



сколько сложных моментов: значительный перегрев кожи с риском рубцевания и пигментации, невозможность селективной коагуляции крупных сосудов без травматизации окружающих тканей, невозможность эффективного воздействия на глубоко лежащие сосуды.

Появление в арсенале врачей селективного фототермолиза, при котором стало возможным избирательное воздействие на сосудистые новообразования без повреждения кожных покровов, вывело лечение гемангиом и капиллярных мальформаций на качественно новый уровень. Для обеспечения селективности воздействия света лазера на сосуд необходимо учитывать несколько факторов: первое – длину волны; второе – длительность воздействия; и третье – плотность энергии лазерного луча [11].

Для лечения сосудистой патологии наибольшее применение на сегодняшний день получил импульсный лазер на красителях (585, 595 нм). Оптимальной является длина волны 585 нм (близко к пику поглощения оксигемоглобина 577 нм), однако такое излучение проникает весьма поверхностно. При применении длины волны 595 нм лазерный импульс проникает гораздо глубже, но и больше поглощается нецелевыми хромофорами, поэтому для повышения эффективности воздействия необходимо увеличение плотности потока излучения в среднем на 20–50% по сравнению с лазером 585 нм [12].

Одним из самых эффективных методов лечения сосудистых новообразований кожи среди методов косметологии является селективная коагуляция, которая достигается применением неодимового лазера с длиной волны 1064 нм. Данная длина волны обладает самой большой глубиной оптического проникновения – до 5–6 мм. Длина волны 1064 – классический пример реализации эффекта гомогенного фототермолиза. Поглощение происходит по дезоксигемоглобину, оксигемоглобину, коллагену, эластину, воде и меланину.

Неодимовый лазер обладает уникальными преимуществами, к которым можно отнести глубокое проникновение в кожу, самое низкое поглощение меланином [12]. Как и любое воздействие с целью улучшения внешнего вида, данный метод может не всегда удовлетворять запросы пациента и врача. Возможными причинами неудовлетворительных результатов, по мнению ряда авторов [13], могут быть:

- неоправданно щадящий режим параметров,
- множественные проходы по одному участку кожи,
- работа у пациентов с загаром или фототипом кожи 4 и более,
- стремление выполнить все за одну процедуру,
- низкий болевой порог пациента,
- обработка участков с грубой кожей на естественных сгибах.

Таким образом, для достижения удовлетворительного эстетического результата в практике врача-косметолога при работе с сосудистыми новообразованиями кожи необходимо: отсутствие загара; охлаждение до, во время и после процедуры; оценка результата и повторный сеанс не ранее чем через 1–2 месяца; использование репаратантов (пантенол, актовегин) после процедуры; использование местных

обезболивающих средств во время процедуры (аппликационная анестезия, физическое охлаждение); фотографирование; информированное согласие; тщательное бритье, удаление косметики и кремов; обоснованные повторные проходы; не снижать рекомендованные параметры (щадящий режим); при большом объеме работы лечение проводить в несколько сеансов; адекватное расправление кожи во время процедуры; увеличение размера пятна и длительности импульса на участках с грубой кожей, на естественных сгибах.

Помимо выбора диапазона длин волн, очень важно определить длительность используемых лазерных импульсов. Общий принцип лазерной физики звучит так: чем короче длительность импульса, тем прецизионнее его воздействие, но при этом снижается производительность, осложняется передача по оптическому волокну с нужной интенсивностью к зоне абляции. С этой точки зрения, представляется интересным использование промежуточной длительности импульса, а именно – единицы микросекунд.

С одной стороны, эта длительность импульсов позволяет достичь высокой производительности удаления материала: от единиц до сотен кубических мкм за один импульс. С другой стороны, воздействие на окружающую зону облучения области ткани находится на уровне, близком к использованию уже прецизионных ультракоротких импульсов. Также лазерные импульсы с длительностью в единицы микросекунд можно легко передавать по оптическому волокну с нужной высокой интенсивностью к зоне обработки [14].

Лазерные системы с длинами волн в диапазоне от 511 до 1410 нм могут использоваться в четырех режимах длительности импульса:

- режим Q-switch – длительность импульса измеряется в наносекундном диапазоне;
- режим короткоимпульсный – длительность импульса от 1 до 1000 мкс (0,001–1,000 мс);
- режим длинноимпульсный – длительность от 1 до 500 мс;
- режим постоянного излучения – постоянный контакт лазерного луча и ткани.

Наиболее широко применяется режим длинноимпульсно-го излучения. Время контакта лазерного луча и ткани равно или больше времени тепловой релаксации тканей-мишеней.

В результате такого взаимодействия тепло от каждой ткани-мишени распространяется в окружающие ткани, создавая эффект равномерного прогрева тканей. Максимальная коагуляционная активность наблюдается при длительности импульса в 1 мс, минимальная – при 50 мс. Увеличение длительности импульса свыше 50 мс приводит к исчезновению коагуляционного эффекта и преобладанию равномерного прогрева тканей без разрушений структуры белка.

При сокращении длительности импульса до 300 мкс и возрастании пиковой мощности проявляется эффект разрушения тканей-мишеней. Так как время контакта лазерного луча и ткани-мишени меньше времени тепловой релаксации, процесс происходит без передачи тепла в окружающие ткани. Высокая пиковая мощность импульса гарантирует разрушение тканей-мишеней за счет возрастания температуры в зоне поглощения до 70 градусов [15].

Таким образом, использование короткоимпульсных режимов неодимового лазера для удаления сосудистых новообразований кожи позволяет оказывать склерозирующее и повреждающее действие на сосудистое новообразование, но не оказывать выраженного действия на окружающие ткани.

Список литературы / References

1. Cox JA, Bartlett E, Lee EI. Vascular malformations: a review. *Semin Plast Surg.* 2014 May; 28 (2): 58–63.
2. ISSVA classification for vascular anomalies (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014).
3. Гончарова Я.А. Гемангиомы и сосудистые мальформации. Современные теории и лечебная тактика. 3Р. 2013. № 6 (49).
4. Гончарова Я.А. Hemangiomas and vascular malformations. Modern theories and medical tactics. 3R. 2013. No. 6 (49).
5. Ситковский Н.Б., Новак М.М. Криохирurgia гемангиом у детей. Вестн. хир. 1979. № 1. С. 67–71.
6. Sitkovsky N.B., Novak M.M. Cryosurgery of hemangiomas in children. *Bull of Surg.* 1979. No. 1. P. 67–71.
7. Абшилова Д.И., Колыгин Б.А., Гасанов Д.Г. Врачебная тактика при гемангиомах у детей. Л.: 1984. 21 с.
8. Abshilova D.I., Kolygin B.A., Gasanov D.G. Medical tactics for hemangiomas in children. L.: 1984. 21 p.
9. Zheng J.W., Wang Y.A., Zhou G.Y. et al. Head and neck hemangiomas: how and when to treat. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2007. Vol. 16 (4). P. 337–342.
10. Winter H., Dräger E., Sterry W. Sclerotherapy for treatment of hemangiomas. *Dermatol Surg.* 2000. Vol. 26 (2). P. 105–108.
11. Al Buainian H., Verhaeghe E., Dierckxens L., Naeyaert J. Early treatment of hemangiomas with lasers. A review. *Dermatology.* 2003. Vol. 206 (4). P. 370–373.
12. Bevin A.A., Parlette E.C., Domankevitz Y., Ross E.V. Variable-pulse Nd: YAG laser in the treatment of facial telangiectasias. *Dermatol. Surg.* 2006. Vol. 32 (1). P. 7–12.
13. Ахунзянов Алмаз Асхатович, Нурмеев Ильдар Наилевич, Осипов Дмитрий Владиславович. Лазерный фототермоллиз в лечении сосудистой патологии у детей. Казанский мед. ж. 2010. № 1.
14. Akhunzyanov Almaz Askhatovich, Nurmeev Ildar Nailevich, Osipov Dmitry Vladislavovich. Laser photothermolysis in the treatment of vascular pathology in children. *Kazan Med. J.* 2010. No. 1.
15. Batta K. Randomised controlled study of ealypulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: Results of a 1-year analysis. K. Batta, H.M. Goodyear. *Lancet.* 2002. Vol. 17. P. 360–363.
16. Потекаев Н.Н. Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. М.: МДВ; 2012.
17. Potekayev N.N., Kruglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. M.: MDV; 2012.
18. Багдасарян А.Г. Неинвазивное удаление поверхностных сосудистых образований мягких тканей. Стационарные замещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2015. № 3–4.
19. Bagdasaryan A.G. Non-invasive removal of superficial soft tissue vascular formations. Stationary-replacing technologies. *Outpatient Surgery.* 2015. No. 3–4.
20. Дубова Л.В., Конов В.И., Лебеденко И.Ю., Баев И.В., Синявский М.Н. Тепловое воздействие на коронковую пульпу зуба микросекундного Nd: YAG-лазера. Российский стоматологический журнал. 2013. № 5.
21. Dubova L.V., Konov V.I., Lebedenko I.Yu., Baev I.V., Sinyavsky M.N. Thermal effect on the coronal pulp of a tooth of a microsecond Nd: YAG laser. *Russian Dental Journal.* 2013. No. 5.
22. Гейниц Александр. Обзор абляционных и неабляционных лазерных технологий. Методическое пособие 2013.
23. Geinitz Alexander. Review of ablative and non-ablative laser technologies. *Methodological guide* 2013.

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторах

Суркичин Сергей Иванович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. ORCID: 0000-0003-0521-0333

Холупова Людмила Сергеевна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: karsekals@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2781-4587

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

Автор для переписки: Холупова Людмила Сергеевна. E-mail: karsekals@gmail.com

About authors

Surkichin Sergei I., associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0003-0521-0333

Kholupova Ludmila S., assistant at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: karsekals@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2781-4587

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: Kholupova Ludmila S. E-mail: karsekals@gmail.com

Для цитирования: Суркичин С.И., Холупова Л.С. Лечение сосудистых новообразований неодимовым лазером в практике косметолога. Медицинский алфавит. 2022; (27): 76–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-76-78>.

For citation: Surkichin S.I., Kholupova L.S. Treatment of vascular neoplasms with neodymium laser in practice of a cosmetologist. *Medical alphabet.* 2022; (27): 76–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-76-78>.



Возможности микронидлинга в коррекции постакне

К. А. Новиков

ООО «Центр лазерной дерматокосметологии и здоровья Доклазер», Москва

РЕЗЮМЕ

Постакне является одной из ведущих проблем в эстетической медицине. Зачастую наличие постакне-элементов сочетается с продолжающейся угревой болезнью, что в совокупности создает условия для социальной дезадаптации, снижения самооценки, стремления пациента к социальной изолированности. В настоящее время вопрос коррекции постакне остается открытым и до конца не решенным. Трудности коррекции, в частности атрофических постакне – рубцов, заключаются в истощенности кожи после длительного воспалительного процесса и снижении ресурсов кожи, обеспечивающих полноценную регенерацию. Толщина дермы кожи лица и глубина постакне – рубцов создают выраженный оптический дефект, который зачастую демонстрирует устойчивость к коррекции фракционным лазерным излучением, химическим и лазерным пилингам. В данной статье рассматривается микронидлинг как один из вариантов коррекции атрофических рубцов постакне путем стимуляции синтеза коллагена в атрофическом рубце, повышения регенераторных способностей кожи, формирования органотипического заживления, а также ускорения резорбции поствоспалительных застойных пятен. Применение микронидлинга способствует разрешению воспалительных элементов и продлению ремиссии акне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, постакне, микронидлинг, коррекция рубцов, атрофические рубцы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Microneedling opportunities in acne and postacne treatment

K. A. Novikov

Centre for Laser Dermatocosmetology and Health Doklaser, Moscow, Russia

SUMMARY

Postacne is one of the leading problems in aesthetic medicine. Often, the presence of postacne elements is combined with ongoing acne, which together creates conditions for social maladaptation, a decrease in self-esteem, and the patient's desire for social isolation. Currently, the issue of postacne correction remains open and not fully resolved. The difficulties of correction, in particular atrophic postacne scars, lie in the depletion of the skin after a long inflammatory process and a decrease in skin resources that ensure full regeneration. The thickness of the dermis of the skin of the face and the depth of the postacne scars create a pronounced optical defect, which often demonstrates resistance to correction by fractional laser radiation, chemical and laser peels. In this article, microneedling is considered as one of the options for correcting atrophic scars post-acne, by stimulating the synthesis of collagen in the atrophic scar, hanging the regenerative abilities of the skin, the formation of organotypic healing, and so accelerating the resorption of postinflammatory stagnant spots. Also, the use of microneedling contributes to the resolution of inflammatory elements and the prolongation of acne remission.

KEYWORDS: acne, postacne, microneedling, correction of scars, atrophic scars.

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

Постакне – атрофические рубцы – является распространенным последствием угревой болезни [1]. Широкий выбор методов коррекции, таких как химические и лазерные пилинги, обогащенная тромбоцитами плазма, субцизия, лазерная или механическая дермабразия, терапия неаблятивным лазерным излучением, интенсивным импульсным светом, введение филлеров демонстрируют эффективность, но их применение зачастую ограничено фототипом кожи пациента, длительным реабилитационным периодом, финансовой недоступностью лечения. В сравнении с вышеупомянутыми методами, микронидлинг имеет ряд выгодных преимуществ: короткий реабилитационный период; возможность лечения без ограничений, обусловленных фототипом кожи пациента; доступность лечения [1, 2]. Микронидлинг подразумевает создание микроперфораций кожи путем механического прокалывания ее тонкими встроенными в картридж иглами на устройстве, обеспечивающем возвратно-поступательное движение картриджа, с проникновением игл в кожу на заданную глубину 0,25–2,00 мм.

В процессе лечения происходит травматизация сосудов микроциркуляторного русла с выходом на поверхность кожи форменных элементов и плазмы крови. Тромбоциты при прохождении сквозь раневой канал активируются тканевыми факторами с высвобождением факторов роста

и их последующей резорбцией кожей, что обеспечивает диффузное распределение факторов роста в зоне лечения. Сама микротравма обеспечивает выравнивание дефектов кожи, таких как расширенные выводные протоки сальных желез, рубцовые изменения кожи и пр. Быстрая регенерация обусловливается противовоспалительным эффектом, оказываемым факторами роста, – эффект плазмотерапии, а также минимальным размером раневого канала. Так, в исследовании доктора Lee [1] подтверждается, что после микронидлинг-терапии увеличивается концентрация факторов роста фибробластов и эндотелиального фактора роста сосудов.

Так, проводилась оценка эффективности микронидлинга путем забора материала для гистологического исследования и было выявлено уменьшение концентрации воспалительных клеток после проведенного лечения. Уменьшение трансэпидермальной потери влаги также было отмечено [1, 2].

Положительное влияние микронидлинга и ускорение роста волос при диффузной алопеции было отмечено в исследовании доктора Канга. Пациенты были разделены на четыре группы: контрольная, группа 1 %-ного миноксидила, группа микронидлинга и группа микронидлинга в сочетании с 1 %-ным раствором миноксидила. Максимальная положительная динамика наблюдалась в группе, в которой проводился микронидлинг в сочетании с применением 1 %-ного раствора миноксидила [3].



Рисунок 1. Пациентка А. после комплексного лечения.

Рисунок 2. Пациентка А. после комплексного лечения.

Оценка эффективности микронидлинга по базам данным PubMed, MEDLINE и EMBASE продемонстрировала положительный эффект терапии по данным большинства исследований [1].

Результаты

Под нашим наблюдением находилось 8 человек: 5 женщин, возраст которых составлял 24 ± 5 лет, и 3 мужчин, возрастом 29 ± 6 лет с диагнозом «рубцовые изменения кожи лица, множественные атрофические постакне рубцы L90.5».

У ряда пациентов отмечались единичные папулезные и пустулезные элементы, в связи с чем было назначено применение препарата Эффезел на пораженные участки раз в сутки вечером в течение 4 недель, регулярное применение специализированной косметики.

Всем пациентам был проведен курс микронидлинга, состоящего из 10 сеансов лечения с интервалом 7 дней.

Перед проведением микронидлинга кожа пациента обрабатывалась 0,05%-ным раствором хлоргексидина, наносился обезболивающий крем на 30 минут. После снятия обезболивающего крема проводилась процедура микронидлинга на глубину 0,75 мм. По окончании сеанса лечения кожа пациента обрабатывалась повторно 0,05%-ным раствором хлоргексидина, наносился солнцезащитный крем.

По окончании курса лечения 62,5% пациентов отмечали выраженное улучшение, 25,0% отмечали улучшение состояния кожного покрова, 12,5% пациентов отметили незначительное улучшение зоны лечения, отсутствие результата не отметил ни один пациент.

Пациенты, предъявлявшие жалобы на возникновение воспалительных элементов, отметили уменьшение количества и частоты возникновения последних.

Клинический пример

Пациентка А. 22 лет обратилась с целью коррекции постакне – атрофических рубцов на коже щек и жалобами на возникновение единичных воспалительных элементов на коже лица. Диагноз: угри обыкновенные, средней степени тяжести L70.0. Рубцовые изменения кожи, множественные атрофические (постакне) рубцы кожи лица L90.5.

Проведенное лечение

Эффезел, затем курс из 10 процедур микронидлинга с интервалом 7 дней (рис. 1, 2).

На рисунках 1 и 2 отмечается выраженное улучшение состояния кожного покрова после проведенного курса микронидлинга, отражающееся в сглаживании постакне – атрофических рубцов, разрешении застойных поствоспалительных пятен, улучшении цвета кожи, уменьшении количества воспалительных элементов. Улучшение клинической картины и стойкий результат позволяют рекомендовать микронидлинг как самостоятельный метод коррекции постакне. С целью повышения эффективности данного метода лечения требуется дальнейшее исследование возможности его сочетания с медикаментозной и фотодинамической терапией, физио- и лазеротерапией.

Список литературы / References

- Goodman G.J. Postacne scarring: A review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 857–871. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2000.99232.x>
- Cohen B.E., Elbuluk N. Microneedling in skin of color: A review of uses and efficacy. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 348–355. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.024>
- Hesseler M.J., Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in the treatment of acne scars: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80: 1730–1745. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.029>
- Lee CH, Lee JY, Shin HJ, Ha KT, Seo HS, Jeong HS. Hair-growth promoting effect of microneedle roller therapy. *Korean J Orient Physiol Pathol.* 2014; 28 (1): 16–21. DOI: 10.15188/kjopp.2014.02.28.1.16.
- Kim JH, Park HY, Jung M, Choi EH. Dermal proliferative effect and safety of automicroneedle therapy system (AMTS) Korean J Dermatol. 2010; 48 (11): 955–65.
- Park KY, Lee JW, Kim DH, Lim YY, Kim BJ, Kim MN. The stability of the disk-type microneedle in Skh-hairless-1 (Albino) mice. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol.* 2010; 30 (3): 222–7.
- Kang NR, Yoon HJ, Ko WS. Effects of microneedle therapy system (MTS) and Hwangryeonhaedok-tang pharmacopuncture solution on hair growth in an alopecia model of C57BL/6N mouse. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2016; 29 (1): 47–64. DOI: 10.6114/jkood.2016.29.1.047.
- Alessia Villani, Maria Carmela Annunziata, Maria Antonietta Luciano, Gabriella Fabbrocini. Skin needling for the treatment of acne scarring: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Sep; 19 (9): 2174–2181. DOI: 10.1111/jocd.13577. Epub 2020 Jul 12.

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторе

Новиков Кирилл Александрович, к.м.н., врач-дерматовенеролог, косметолог, физиотерапевт

ООО «Центр лазерной дерматокосметологии и здоровья Доклазер», Москва

Для переписки: Новиков Кирилл Александрович. E-mail: dr.novikov.ka@mail.ru

About author

Novikov Kirill A., PhD Med, dermatovenereologist, cosmetologist, physiotherapist

Centre for Laser Dermatocosmetology and Health Doklaser, Moscow, Russia

For correspondence: Novikov Kirill A. E-mail: dr.novikov.ka@mail.ru

Для цитирования: Новиков К.А. Возможности микронидлинга в коррекции Постакне. Медицинский алфавит. 2022; (27): 76–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-79-80>

For citation: Novikov K.A. Microneedling opportunities in acne and postacne treatment. Medical alphabet. 2022; (27): 79–80. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-79-80>



Кератолиз мелкоточечный – бактериальный имитатор микоза кожи стоп (клинические случаи и обзор литературы)

А. Б. Яковлев

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

РЕЗЮМЕ

Мелкоточечный кератолиз (МК) – малоизученное инфекционное заболевание кожи стоп, часто протекающее без субъективных ощущений. Одна из особенностей заболевания состоит в том, что девять родов бактерий могут вызывать на подошвах сходную симптоматику. Многие дерматологи и врачи общей практики считают это заболевание микозом и назначают неправильное лечение пациенту на многие месяцы. При этом на фоне МК создаются условия для возникновения сенсибилизации и развития микробной экземы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кератолиз мелкоточечный, эритематозная опрелость стоп, гипергидроз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Keratolysis pitted: Bacterial mimic of mycosis of feet's skin (clinical cases and literature review)

A. B. Yakovlev

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Keratolysis pitted (KP) is a poorly studied infectious disease of the skin of the feet, often occurring without subjective sensations. One of the features of the disease is that nine genera of bacteria can cause similar symptoms on the soles. Many dermatologists and general practitioners consider this disease to be mycosis, and prescribe the wrong treatment to the patient for many months. At the same time, against the background of KP, conditions are created for the occurrence of sensitization and the development of microbial eczema.

KEYWORDS: keratolysis pitted, erythematous foot diaper rash, hyperhidrosis.

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

Мелкоточечный кератолиз (МК) – малоизученное инфекционное заболевание кожи стоп, возникающее на фоне гипергидроза.

Синонимы: кератолиз бактериальный, *keratolysis pitted*, кератолиз подошвенный бороздчатый, кератолиз «без косточек». Шифр по МКБ-10: L08.8.

Заболевание под названием *keratoma plantare sulcatum* впервые описал Aldo Castellani (1910), известный итальянский бактериолог [1].

Возбудители: основным является *Kytococcus sedentarius* (ранее *Micrococcus sedentarius*) – грамположительная бактерия семейства *Actinomycetota*; другие – *Dermatophylus congolensis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Actinomyces keratolytica*, бактерии родов *Corynebacterium* и *Streptomyces*, реже *Acinetobacter*, *Clostridium*, *Klebsiella*. В качестве казуистического возбудителя МК описана бактерия *Bacillus thuringiensis* [2].

Эпидемиология МК изучена слабо. Многие авторы считают это заболевание редким, хотя практические врачи регулярно сталкиваются с ним, особенно при обследовании спортсменов, военных, подростков [3]. Ориентировочная частота встречаемости МК среди кожных заболеваний может составлять до 9–12% [4]. Чаше он регистрируется

в регионах с резко континентальным климатом. Врачи, не знакомые с существованием такой нозологии, часто выставляют микоз стоп клинически.

Клинически МК характеризуется появлением безболезненных точечных воронкообразных округлых углублений и эрозий в толстой коже подошв размером от 1 до 8 мм. То есть первичный элемент при МКЛ можно охарактеризовать как милиарную папулу с расположением в устье потовой железы с выраженной тенденцией к сливанию и эрозированию [5, 6].

Зуд при МК наблюдается всего в 7,5% случаев [1].

Эрозии образуют сливные очаги, занимающие значительную поверхность стопы и источающие неприятный запах. Форма этих очагов всегда неправильная, напоминающая географическую карту, что придает поражению еще большее клиническое сходство с микозом [5].

Глубина этих воронкообразных эрозий и западений зависит от толщины эпидермиса. Кроме сливных очагов, иногда встречаются обособленные углубления.

При сливании этих углублений на фоне опрелой кожи стопы поверхность очагов представляется как бы сморщенной после парилки (рис. 1).



Рисунок 1. Мелкоточечный кератолиз у пациентки 12 лет. Рецидивирует в июле-августе ежегодно. Собственное наблюдение.



Рисунок 2. Начинающийся МК на коже пальцев стопы у пациентки 34 лет. Собственное наблюдение.

Кроме классической клинической формы, характеризующейся сгруппированными гиперкератотическими углублениями, МК может проявляться в виде слабо эритематозной опрелости с кольцевидной отслойкой эпидермиса, без формирования четкого углубления (рис. 2), что придает особенное сходство с микотическим поражением [7], а формирование кольцевидного шелушения клинически сходно с шелушением папулы подошв при вторичном сифилисе.

Цвет очагов поражения вначале розовый, позже становится белым в результате постепенно нарастающего гиперкератоза, который, однако, никогда не бывает грубым и сам легко подвергается мацерации.

Как правило, очаги на обеих подошвах формируются одновременно и являются симметричными; поражение одной стопы встречается относительно редко – в 10–15 % случаев. Этот факт отличает МКЛ от микоза кожи стоп, в особенности от онихомикоза, который носит асимметричный характер в 30–40 % случаев [6].

Методом трансмиссионной электронной микроскопии эпидермиса было показано, что патогенные бактерии находятся в эпидермисе непосредственно между клетками рогового слоя, внедряясь в межклеточные пространства: влажная среда и мацерация как раз способствуют такому внедрению [1]. Бактерии представляются в виде коротких черточек между клетками. Сканирующая электронная микроскопия выявила также бактерии, продвигающиеся по «тоннелям» между чешуйками рогового слоя на визуально неизменной коже [1].

Располагаются очаги на коже межпальцевых складок стоп, в бороздах под пальцами, в области передней части стопы и поперечного свода, то есть в наиболее функционально нагружаемых зонах [5, 7].

Обычно жалоб на какие-либо субъективные ощущения такие пациенты не предъявляют. В 30 % случаев высыпания могут сопровождаться чувством жжения, зудом и даже болезненностью при надавливании. Однако в большей степени больных беспокоит крайне неприятный запах, исходящий от ног [5, 8]. Этот запах обусловлен серой, которая выделяется при жизнедеятельности бактерий, продуцирующих ферменты кератиназы двух типов – K1 и K2.



Рисунок 3. Кератоллиз мелкоточечный на коже ладоней у пациента 24 лет. Мицелий патогенных грибов отсутствует. Заключение лаборанта после просветления 10% NaOH с последующей микроскопией: бактериальное обсеменение. Собственное наблюдение.



Рисунок 4. Мелкоточечный кератолиз с локализацией на пальцах кистей у пациентки 18 лет. Собственное наблюдение.

Чаще всего это заболевание диагностируется у молодых мужчин, юношей и девушек в препубертатном и пубертатном периоде [8], при нейроциркуляторной дистонии, сопровождающейся повышенным потоотделением в области стоп – гипергидрозом [3, 9]. Заболевание часто встречается у спортсменов, тренирующихся в циклических видах спорта на выносливость (бегуны на длинный дистанции, велосипедисты-шоссейники), а также в игровых видах спорта (футболисты, баскетболисты, теннисисты) и у военных. Исследуя склонность организма к нейроциркуляторной дистонии, с высокой долей вероятности можно прогнозировать и возникновение у испытуемого МК [10].

Помимо гипергидроза, играют роль тесная герметичная обувь, высокая температура и влажность внутри этой обуви, повышение pH поверхности кожи.

Типичными локализациями считаются область пятки, межпальцевые складки и подушечки пальцев стоп [4]. Довольно редко кератоллиз может наблюдаться на ладонях (рис. 3) и пальцах кистей (рис. 4). Этому может способствовать длительное ношение резиновых перчаток, как у пациентки на рисунке 4, которая работала санитаркой в стоматологической клинике.

Диагностируют клинически, микроскопически и гистологически, проводят посев материала на питательные среды.

Характерной особенностью анамнеза таких пациентов является длительное лечение от микоза стоп, который при наличии описанной выше клинической картины часто ставится врачами на глазок, не утруждая лабораторию исследования соскобов с кожи пораженных участков на патогенные грибы [7, 11].

Предварительный диагноз ставится на основании данных клинической картины. Для исключения грибковой инфекции рекомендован тест с просветлением соскоба патологического материала с подошв 10%-ным гидроксидом калия или натрия с последующей микроскопией – элементы патогенных грибов при этом обнаружены не будут.

Результаты исследования в лучах лампы Вуда противоречивы. При подозрении на поражение кожи подошв бактериями рода *Corynebacterium*, к которому относится и возбудитель эритразмы, показан осмотр подошв в лучах лампы Вуда: в таких случаях можно обнаружить «красивое» кораллово-красное свечение из-за порфиринов, которые выделяют эти бактерии. Однако следует помнить, что свечение может быть получено в случае, если пациент еще не начинал лечение никакими антибактериальными наружными средствами. Красное свечение на коже подошв в лучах лампы Вуда описано также и при поражении, вызванном *Bacillus thuringiensis* в ассоциации с *K. sedentarius* [2].

В результате жизнедеятельности бактерий, продуцирующих ферменты кератиназы двух типов (K1 и K2) в роговом слое эпидермиса подошв образуются случайные «кратеры», которые можно обнаружить и изучить дерматоскопически [12]. Стенки «кратеров» имеют коричневатый оттенок как за счет возможного обсеменения коринебактериями, так и за счет банального загрязнения. Иногда выявляются черные кольцевидные элементы по краю «кратеров», коричневатые линии.

Считается, что по дерматоскопической картине можно с высокой долей вероятности заподозрить даже возбудителя кожного процесса: для поражений, вызванных *Kytococcus sedentarius*, характерны более глубокие перфорированные кратерообразные углубления с пигментацией, а для *Corynebacterium spp.* – поверхностные гладкие углубления без пигментации [12, 13]. В первом случае эпидермис бывает истончен настолько, что просматривается сосочковый слой дермы, что создает впечатление крапчатой картины за счет инъецированности сосудов. Инъекция (расширение) сосудов свидетельствует о воспалении [12].

При поражении стоп, вызванном синегнойной палочкой, *Pseudomonas aeruginosa*, можно обнаружить зеленоватое свечение пиоцианинов.

В редких случаях показано культуральное исследование для идентификации бактериальной микрофлоры.

Дифференциальный диагноз МКЛ: дерматомироз стоп, кандидоз кожи (обычно у детей), эритразма, интертриго, вызванное *Pseudomonas aeruginosa*, дисгидротическая экзема, точечная кератодермия типа Брюнауэра, папулы подошв при вторичном сифилисе, подошвенные бородавки, межпальцевая мацерация [12, 14].

Воспалительный характер кожных поражений, даже на фоне клинически спокойной картины, не вызывает сомнений, поскольку в конечном итоге функционально нагружаемая часть стопы так или иначе оказывается мацерированной. Это создает условия не только для более глубокого инфицирования, но и формирования рецидивирующей микробной экземы [15].

В детском возрасте иногда наблюдается такое патологическое состояние подошв, как эккринный (мерокриновый) гидраденит, с которым также следует дифференцировать МК [16]. Эккринный подошвенный гидраденит представляет собой клинически выраженное воспаление потовых желез не всегда ясной этиологии.

Патоморфологически выявляется дегенерация клеток тела потовой железы, а вокруг фокально располагается плотный воспалительный инфильтрат из нейтрофилов. Клинически можно выделить собственно нейтрофильный эккринный гидраденит подошв, он возникает у детей, получающих химиотерапию по поводу онкологического заболевания, и, по-видимому, представляет собой токсическую реакцию потовых желез подошв; другой вариант – рецидивирующий, не связан с химиотерапией, и состояние здоровья таких детей вполне удовлетворительное. Провоцирующие факторы второго варианта эккринного гидраденита подошв полностью совпадают с таковыми при МК – длительное воздействие влаги, нахождение в мокрой обуви, мокрых носках. После устранения этого фактора чаще всего наступает спонтанное излечение, либо полезны бывают комбинированные местные кортикостероиды с антибиотиками, растворы «диметикон – полидоканол», цинковые суспензии [16].

В программы терапии МКЛ следует включать применение местных антибактериальных препаратов, иногда требуется системная терапия.

Поскольку эпидермис в очагах поражения сильно истончен, во избежание формирования дополнительной опрелости следует пользоваться наружной лекарственной формой: крем, раствор, порошок. При массивном бактериальном обсеменении применяются растворы эритромицина 2 % или клиндамицина 1 % (последний предпочтительнее), крем, содержащий клиндамицин, 2 раза в день в течение 2 недель [14], крем с мупироцином 2 раза в день в течение 2–4 недель, бацитрацин-неомициновый крем; при появлении мелких язвочек следует отдать предпочтение крему с сульфадиазином или сульфатиазолом серебра [6].

При подозрении на комбинированную грибково-бактериальную микробиоту можно применить антимикотики с антибактериальным действием, например 2 %-ный раствор или крем сертаконазола, 1 %-ный спрей тербинафина [14].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании индийских авторов (2019) было показано, что для местной терапии МК весьма эффективен гель бензил-пероксида (БП): 2,5 или 5,0 %-ный гель БП наносили на подошвы на ночь в течение 2 недель. Обе концентрации показали эффективность, но в группе с 5 %-ной концентрацией БП в геле происходил более выраженный кератолитиз, что способствовало более быстрой регенерации эпидермиса [17].

В тяжелых случаях назначают антибиотики системно: макролиды (эритромицин, рокситромицин) или тетрациклины (доксикалин); дозы антибиотиков стандартные, а продолжительность курса составляет 7–10 дней [7].

Профилактика МКЛ заключается прежде всего в устранении гипергидроза подошв и последующем неукоснительном соблюдении жесткого гигиенического режима: ежедневное использование мыла с антисептиками, обтирание подошв марлей, смоченной в 0,1–0,2 %-ном растворе хлоргексидина биглюконата.

Для защиты людей, пользующихся часто герметичной обувью в условиях повышенной температуры и влажности, в ряде стран были разработаны носки со специальной антибактериальной пропиткой, уменьшающие перспирацию, оказывающие дезодорирующий эффект, препятствующие бактериальной диссеминации [18]. Наиболее перспективными следует признать носки с пропиткой наночастицами оксида цинка, в полной мере отвечающие требованиям как эффективности, так и безопасности, по сравнению с триклозаном.

В этой статье мы не разбираем подробно способы борьбы с гипергидрозом, которые составляют отдельную большую тему, начиная от применения жженных алюмокалиевых квасцов, известных медикам с XIX века, и заканчивая инъекциями ботулотоксина, вошедшими в практику купирования гипергидроза в течение первого десятилетия XXI века. Тем не менее следует подчеркнуть, что наиболее эффективны и безопасны те фармацевтические средства борьбы с гипергидрозом стоп, которые наряду с уменьшением потоотделения одновременно снижают и бактериальную обсемененность кожи подошв. К таким средствам относится, например, цинк-талковая пудра с 20%-ным уротропином, официальные растворы и гели с формалином, паста Теймурова, магистерская пропись с 10%-ным формалин-ментоловым раствором в 40%-ном этиловом спирте и другие.

Таким образом, мелкоочечный кератоз (МК) не является редким заболеванием. При анализе заболеваемости МК мы сталкиваемся с явной гиподиагностикой из-за недостаточной информированности врачей об этом заболевании. Сходную клиническую картину МК способны формировать как минимум девять родов возбудителей, среди которых наиболее частыми являются почвенные бактерии родов *Kytococcus* и *Corynebacterium*.

Лабораторная диагностика МК основана на исключении микотического поражения в сочетании с выявлением методом световой микроскопии бактериального обсеменения.

Наиболее рациональным подходом к лечению МК является короткий курс местных антибиотиков на фармацевтической основе крема или раствора с последующим переходом на антисептики, дезинфектанты, дезодорирующие средства и, наконец, антиперспиранты. Последние составляют основу профилактики МК и должны применяться постоянно в течение всего периода действия предрасполагающих факторов.

Список литературы / References

- De Almeida HL Jr, de Castro LA, Rocha NE, Abrantes VL. Ultrastructure of pitted keratolysis. *International Journal of Dermatology* 2000 Sep. Vol. 39. No 9. P. 698–701. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2000.00035.x.

Сведения об авторе

Яковлев Алексей Борисович, к.м.н., доцент, 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

Для цитирования: Яковлев А.Б. Кератоз мелкоочечный – бактериальный имитатор микоза кожи стоп (клинические случаи и обзор литературы). Медицинский алфавит. 2022; (27): 81–84. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-81-84>.

- Schneider G., Schweitzer B., Kovács T. *Bacillus thuringiensis*: a causative agent of pitted keratolysis. *The Australasian Journal of Dermatology*. 2021 Nov. Vol. 62. No 4. P. e609–e611. DOI: 10.1111/ajd.13718.
- Bunyaratavej S., Leeyaphan C., Chanyachailert P., Pattanaprichakul P., Ongsri P., Kulthanan K. Clinical manifestations, risk factors and quality of life in patients with pitted keratolysis: a cross-sectional study in cadets. *British Journal of Dermatology*. 2018 Nov. Vol. 179. No. 5. P. 1220–1221. DOI: 10.1111/bjd.16923.
- Русак Ю.Э., Лакомова И.Н., Феденкова Л.А., Ефанова Е.Н., Голубничая М.А., Дроздович Е.А. О мелкоочечном кератозе. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007. № 6. С. 58–59.
- Rusak Yu.E., Lakomova I.N., Fedenkova L.A., Efanova E.N., Golubnichaya M.A., Drozdovich E.A. About punctate keratolysis. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2007. No. 6. P. 58–59.
- Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. *Дерматология. Атлас-справочник*. Пер. с англ. Милан ... Торонто: Мак-Гроу – Хилл. «Практика», 1999. 1088 с.
- Fitzpatrick T., Johnson R., Wolf K., Paulano M., Surmond D. *Dermatology. A1-las-reference book*. Per. from English. Milan ... Toronto: McGraw – Hill. Practice, 1999. 1088 p.
- Saravanan R., Baalann K.P. Pitted keratolysis. *Pan African Medical Journal*. 2022 Apr. Vol. 41. P. 289. DOI: 10.11604/pamj.2022.41.289.26065.
- Makhecha M., Dass S., Singh T., Gandhi R., Yadav T., Rathod D. Pitted keratolysis – a study of various clinical manifestations. *International Journal of Dermatology*. 2017. Vol. 56. No 11. P. 1154–1160. DOI: 10.1111/ijd.13744.
- Maxwell J., Lam J.M. Multiple malodorous pitted craters over the feet: Pitted keratolysis. *Paediatrics and Child Health*. 2021 Aug. Vol. 26. No. 7. P. 390–391. DOI: 10.1093/pch/pxab052.
- Королева С.В., Мкртычян А.С., Копейкин К.В., Петров Д.А. Способ диагностики риска развития стресс-индуцированного мелкоочечного кератоза. Патент на изобретение RU2533732 C 1, 20.11.2014. Заявка № 2013142625/14 от 18.09.2013.
- Koroleva S.V., Mkrtychyan A.S., Kopeikin K.V., Petrov D.L. A method for diagnosing the risk of developing stress-induced punctate keratolysis. Patent for invention RU2533732 C 1, 11/20/2014. Application No. 2013142625/14 dated 09/18/2013.
- Зарипов В.Н., Баранова М.О., Королева С.В. Прогностическое значение вегетативного статуса в развитии мелкоочечного кератоза у курсантов-спасателей. *Вестник Ивановского государственного университета. Серия: Естественные, общественные науки*. 2016. № 2. С. 15–20.
- Zaripov V.N., Baranova M.O., Koroleva S.V. Prognostic value of vegetative status in the development of punctate keratolysis in cadets-rescuers. *Bulletin of the Ivanovo State University. Series: Natural, social sciences*. 2016. No. 2. P. 15–20.
- Сергеев Ю.В. Будни дерматолога. М.: Студия МДВ, 2012. С. 512–513.
- Sergeev Yu. V. *Days of a dermatologist*. M.: Studio MDV, 2012. P. 512–513.
- Устинов М.В. Дерматоскопия редких дерматозов: мелкоочечный кератоз. *Фарматека*. 2018. № 51. С. 57–59.
- Ustinov M.V. *Dermatoscopy of rare dermatoses: punctate keratolysis*. *Farmateka*. 2018. No. 51. P. 57–59.
- Hodeib A., Khalil H., Hammad G. Clinical, bacteriological, and dermoscopic study of pitted keratolysis. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2017. Vol. 14. No. 2. P. 85–91.
- Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
- Federal Clinical Guidelines. *Dermatovenereology 2015. Skin diseases. Sexually transmitted infections*. 5th ed., revised and additional Moscow: Business Express, 2016. 768 p.
- Русак Ю.Э., Савенко Е.Л., Ефанова Е.Н., Шкарупа Н.А. Случай развития экземы на фоне мелкоочечного кератоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2007. № 3. С. 61–62.
- Rusak Yu.E., Savenko E.L., Efanova E.N., Shkarupa N.A. A case of eczema development against the background of punctate keratolysis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2007. No. 3. P. 61–62.
- Хегер П.Г. *Детская дерматология*. Пер. с нем. под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013. 648 с.
- Heger P.G. *Children's Dermatology*. Transl. from German, ed. A.A. Kubanova, A.N. Lviv. M. Panfilov Publishing House; BINOM, Knowledge Lab, 2013. 648 p.
- Leeyaphan C., Limphoka P., Kiratiwongwan R., Ongsri P., Bunyaratavej S. Randomized, controlled trial testing the effectiveness and safety of 2.5% and 5% benzoyl peroxide for the treatment of pitted keratolysis. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2021 Nov. Vol. 32. No. 7. P. 851–854. DOI: 10.1080/09546634.2019.1708244.
- Ongsri P., Leeyaphan C., Limphoka P., Kiratiwongwan R., Bunyaratavej S. Effectiveness and safety of zinc oxide nanoparticle-coated socks compared to uncoated socks for the prevention of pitted keratolysis: a double-blinded, randomized, controlled trial study. *International Journal of Dermatology*. 2021 Jul. Vol. 60. No. 7. P. 864–867. DOI: 10.1111/ijd.15512.

Статья поступила / Received 03.11.22
Получена после рецензирования / Revised 07.11.22
Принята в печать / Accepted 10.11.22

About author

Yakovlev Aleksey B., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: aby@rinfet.ru

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

For citation: Yakovlev A.B. Keratolysis pitted: Bacterial mimic of mycosis of feet's skin (clinical cases and literature review). *Medical alphabef*. 2022; (27): 81–84. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-81-84>.



Опыт применения ацитретина при генитальной форме склероатрофического лишена с поражением уретры у мужчины

А. В. Игнатовский

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

РЕЗЮМЕ

Поражение половых органов при склероатрофическом лихене нередко сопровождается вовлечением в процесс уретры, что грозит серьезными осложнениями и в первую очередь развитием стриктуры. Терапия таких случаев представляется затруднительной и малоэффективной в случае применения топических кортикостероидов. В статье описывается положительный опыт применения ацитретина в дозе 25 мг в сутки для лечения склероатрофического лишена, протекающего с поражением наружного отверстия и переднего отрезка уретры.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: склероатрофический лишень, ацитретин, стриктура уретры.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using acitretin in genital form of scleroatrophic lichen with urethral lesion in men

A. V. Ignatovsky

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The defeat of the genitals in scleroatrophic lichen is often accompanied by the involvement of the urethra in the process, which threatens serious complications and, first of all, the development of stricture. Therapy of such cases is difficult and ineffective in the case of topical corticosteroids. The article describes the positive experience of using acitretin at a dose of 25 mg per day for the treatment of scleroatrophic lichen, which occurs with damage to the external orifice and anterior segment of the urethra.

KEYWORDS: scleroatrophic lichen, acitretin, urethral stricture.

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

Генитальный склероатрофический лишень (ГСЛ) – дерматоз, имеющий хроническое течение и способный поражать, помимо кожи половых органов, слизистую уретры у мужчин. Термин «склерозирующий лишай» (*lichen sclerosus*) в настоящее время является общепринятым, тогда как ранее применявшийся у мужчин термин «ксеротический баланит» (*balanitis xerotica obliterans*, ВХО) больше не считается приемлемым [1]. ГСЛ у мужчин чаще всего поражает крайнюю плоть и головку в 57–100% и меатус в 4–37% случаев с вовлечением уретры примерно у 20% пациентов [2, 3].

По другим данным, ГСЛ составляет 10–21% случаев заболевания с развитием стриктуры уретры и может возникать в изолированных бульбарных сегментах уретры [5, 6, 7].

Развитие стриктуры уретры относят к значимым осложнениям ГСЛ, так как может приводить к нарушению уродинамики.

Консервативное лечение ГСЛ складывается из наружного и (или) системного применения препаратов. Целями лечения СЛ являются облегчение симптомов и дискомфорта, предотвращение любых или дальнейших анатомических изменений и предотвращение злокачественной трансформации.

К консервативным вариантам лечения относят бужирование, однако следует отметить, что бужирование дает кратковременный эффект и рецидив стриктуры возникает в срок 4–6 недель после этой процедуры, что обусловлено микронадрывами эпителиального слоя и рубца в процессе манипуляции и, в свою очередь, приводит к усугублению спонгиоза (как следствие феномена Кебнера) [8].

Следует отметить, что традиционно при дерматозах, сопровождающихся поражением слизистых оболочек, рекомендовано назначение системных препаратов, обладающих иммуносупрессивным эффектом.

Положительные результаты лечения ГСЛ, резистентных к наружной терапии, продемонстрированы на примере применения ацитретина, однако эти данные получены в терапии склероатрофического лишена вульвы [9, 10, 11], тогда как у мужчин такие исследования единичны [12].

Опираясь на результаты данных D. Ioannides (2010), успешного применения ацитретина у мужчин при ГСЛ, и опираясь на европейские рекомендации по его применению при данной патологии [13], мы представляем результаты собственного опыта назначения этого препарата у пациента мужского пола с поражением наружного отверстия уретры при ГСЛ.

Клинический случай

Пациент К. 1988 года рождения, обратился в мае 2021 года на прием с жалобами на появление вокруг уретры очага белого цвета, изменение текстуры кожи в пределах очага – кожа более плотная наощупь. Мочеиспускание не нарушено.

Первые проявления заметил около полутора лет назад, обращался к урологу в марте 2021 года. Диагноз: лейкоплакия парауретральной области (лихенсклероз?). Проведено обследование: микроскопический анализ отделяемого уретры – лейкоциты – 1–2 в поле зрения, эпителий плоский – 1–2 в поле зрения, эпителий цилиндрический – 10–15 в поле зрения, микрофлоры нет, слизь – ++; ПЦР-исследование отделя-



Рисунок 1.



Рисунок 2.



Рисунок 3.



Рисунок 4.

евого уретры на HPV (всего 21 тип HPV) – не обнаружены. Рекомендована консультация дерматовенеролога.

В анамнезе – тонзилэктомия и инфекционный мононуклеоз в детстве. Аллергические реакции, соматические заболевания, а также инфекции, передаваемые половым путем, и травмы половых органов отрицает. Объективное исследование: кожные покровы без высыпаний, придатки кожи – волосы, ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Очаг поражения овальной формы локализуется на коже головки полового члена периуретрально с распространением до области уздечки. Кожа в пределах очага белесоватая, истонченная (рис. 1, 2). Из уретры выделений нет. Крайняя плоть длинная, полностью закрывает головку полового члена. Органы мошонки пальпаторно без патологии. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Данные лабораторных исследований

Биохимический анализ крови до начала лечения: общий билирубин – 14,30 мкмоль/л, АЛТ – 15,50 Ед/л, щелочная фосфатаза – 60,00 Ед/л, креатинин – 87,00 мкмоль/л, мочевины – 5,30 мкмоль/л, триглицериды – 0,90 ммоль/л, общий холестерин – 5,78 ммоль/л, ЛПВП – 1,50 ммоль/л, ЛПНП – 4,03 ммоль/л, ЛПОНП – 0,25 ммоль/л.

Клинический анализ крови – без отклонений от нормальных показателей.

Биохимический анализ крови через 1 месяц от начала терапии. Общий билирубин – 13,50 мкмоль/л, триглицериды – 0,70 ммоль/л, общий холестерин – 6,05 ммоль/л, ЛПВП – 1,22 ммоль/л, ЛПНП – 4,60 ммоль/л, ЛПОНП – 0,23 ммоль/л.

Данные инструментальных исследований. Передняя уретроскопия – тубус № 12 по Шарьеру введен свободно до наружного сфинктера уретры. Центральная фигура соответствует отделам уретры, слизистая розовая и сосудистый рисунок не изменен на всем протяжении за исключением дистального отрезка, где на расстоянии 2,0–2,5 см от наружного отверстия слизистая бледная, сосудистый рисунок отсутствует.

Трансректальное исследование предстательной железы и семенных пузырьков. Простата объемом 34,7 см³, расположение типичное, симметричная, обычной формы, капсула прослеживается на всем протяжении, контур ровный, четкий. Структура неоднородная за счет участков фиброза. Периуретральная зона не изменена, определяются множественные гиперэхогенные включения диаметром до 1 мм без дистальных акустических эффектов. Вены перипростатического сплетения расширены до 8 мм с обеих сторон. Семенные пузырьки не увеличены, структура однородная, содержимое анэхогенное, стенки не утолщены. Заключение: УЗ-признаки хронического простатита, увеличения предстательной железы; расширение вен перипростатического сплетения.

Урофлоуметрия. Объем мочеиспускания 600 мл; максимальная объемная скорость потока ($Q_{\max}$) – 19,7 мл/с, время достижения максимальной скорости ($TQ_{\max}$) – 8,9 с, средняя скорость мочеиспускания (Q_{mid}) – 10,2 мл/с, время мочеиспускания (T) – 64,7 с.

Проводимая терапия

С учетом риска развития стриктуры уретры проводилась терапия ацитретином в дозе 25 мг в сутки перорально. До начала лечения и далее в процессе терапии выполнялся контроль функции печени каждые 2 недели в процессе терапии в течение 3 месяцев после ее прекращения.

Также определяли концентрацию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови натощак. Результаты клинического анализа крови как до начала терапии, так и на протяжении всего курса лечения не имели отклонений от нормы.

В биохимическом анализе крови как до начала лечения, так и в процессе динамического наблюдения отмечалась незначительная гиперхолестеринемия и дислипидемия, не потребовавшая отмены препарата.

Пациент был информирован о строгом исключении употребления алкоголя, ограничении в приеме жирной, жареной, острой пищи на время лечения.

Начало приема ацитретина в дозе 25 мг в сутки в июне 2021 года, контроль клинического состояния и визиты для оценки биохимического анализа крови 2 раза в месяц. Переносимость препарата была хорошей, через 4 недели от начала приема препарата пациент предъявлял жалобы на сухость кожи губ, тыла кистей. Были рекомендованы увлажняющие и смягчающие средства. При очередном осмотре в сентябре 2021 года – выраженная положительная динамика кожного процесса: кожа головки в очаге порозовела, сохранялись два незначительных островка белесоватой кожи, доступная осмотру слизистая в области наружного отверстия уретры – розовая (рис. 3, 4).

Окончание приема ацитретина в октябре 2021 года. Общая продолжительность лечения составила 17 недель.

При осмотре после окончания лечения кожа периуретральной области имеет обычную окраску, доступная осмотру слизистая уретры – розовая.

Передняя уретроскопия – тубус № 12 по Шарьеру введен свободно до наружного сфинктера уретры. Центральная фигура соответствует отделам уретры, слизистая розовая и сосудистый рисунок не изменены на всем протяжении.

В настоящее время пациент находится на диспансерном наблюдении.

Обсуждение

Поражение уретры является нередкой локализацией для ГСАЛ у мужчин, оно также может возникать после оперативного лечения – циркумизии по поводу развившегося фимоза. Так, L. Homer *et al.* (2014) отмечает, что у 1 из 5 мальчиков, прооперированных по поводу фимоза, вызванного ГСАЛ, в последующем развивается поражение уретры [6].

Основой медикаментозного лечения ГСАЛ является терапия топическими глюкокортикостероидами и ингибиторами кальциневрина. Однако поражение уретры, в отличие от поражения кожи, требует иных подходов к лечению. Одним из вариантов лечения, который можно встретить в публикациях, является схема лечения, включающая бужирование с кремом с клобетазолом на пораженную уретру для смазывания мочевого катетера или меатального расширителя дважды в день в течение 2–3 месяцев, после чего частота применения уменьшалась по мере необходимости. При такой схеме лечения в среднем в течение 24,8 месяца у 25 из 28 (89%) пациентов не потребовалась уретропластика [14].

Несмотря на такие обнадеживающие результаты, продемонстрированные на небольшой группе пациентов, проблема лечения ГСАЛ у пациентов с поражением уретры остается далекой от своего решения. Одним из вариантов лечения может быть предложено применение системных ретиноидов. Ацитретин – системный ароматический препарат, имеет наивысший уровень рекомендаций (В) среди всех системных препаратов для лечения ГСАЛ, он также изучался у пациентов с тяжелой формой ГСАЛ, устойчивой к местным стероидам, в частности при осложненных формах вульварного ГСАЛ, но тератогенный риск ограничивает его применение, особенно у женщин детородного возраста [9, 11].

Ацитретин был эффективен в рандомизированном контролируемом исследовании в уменьшении как признаков, так и симптомов ГСАЛ у женщин со средней и тяжелой степенью заболевания, где из 46 пациенток у 14 из 22 женщин основной группы был получен положительный эффект от терапии по сравнению с группой плацебо-контроля (6 из 24 пациенток). Применение препарата сопровождалось побочными эффектами, типичными для ретиноидов у всех пациентов [15].

У мужчин опыт применения ацитретина ограничивается единичной публикацией (D. Ioannides, E. Lazaridou; 2010) рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [12], где авторы оценили эффективность

и переносимость системного ацитретина при тяжелых, трудноизлечимых случаях ЛС у мужчин.

В этом исследовании ацитретин изучался у пациентов с тяжелой формой ГСАЛ, устойчивой к местным стероидам. Доза 35 мг ежедневно в течение 20 недель дала 36% полного и 36% частичного ответа по сравнению с 6 и 13% соответственно в контрольной группе. Среди побочных эффектов часто встречались хейлит у 75% пациентов и шелушение кожи – у 48%. В общей сложности 49 пациентов завершили исследование и были допущены к статистическому анализу. Полный ответ был достигнут у 36,4% (12 из 33) в группе ацитретина против 6,3% (1 из 16) в контрольной группе, в то время как соответственно 36,4% (12 из 33) против 12,5% (2 из 16) достигли частичного разрешения. Средний общий клинический балл на 20-й неделе в группе ацитретина был значительно ниже, чем в контрольной, что также сопровождалось значительным улучшением среднего показателя дерматологического индекса качества жизни. Ацитретин хорошо переносился, и были зарегистрированы лишь минимальные преходящие побочные эффекты.

Заключение

Результаты нашего клинического случая также продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость ацитретина, что делает перспективным применение ретиноидов при ГСАЛ, особенно в случаях, когда применение препаратов топических ГКС ограничено или неэффективно, а также если процесс сопровождается поражением слизистой уретры у мужчин.

Список литературы / References

1. Stewart L, McCommon K, Metro M, Virasoro R (2014). SIU/ICUD consultation on urethral strictures: Anterior urethra-lichen sclerosis. *Urology* 83 (3 Suppl): S27–30.
2. Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int*. 2000; 86: 459–465.
3. Riddell L, Edwards A, Sherrard J. Clinical features of lichen sclerosis in men attending a department of genitourinary medicine. *Sex Transm Infect*. 2000; 76: 311–313 [Current treatment of lichen sclerosis and stricture Amanda S. J. Chung, Oscar A. Suarez].
4. Erickson BA, Elliott SP, Myers JB, Voeltzke BB, Smith TG 3rd, McClung CD *et al* (2016). Understanding the relationship between chronic systemic disease and lichen sclerosis urethral strictures. *J Urol* 195 (2): 363–368.
5. Grimes MD, Tesdahl BA, Schubbe M, Dahmouh L, Pearlman AM, Kreder KJ *et al* (2019). Histopathology of anterior urethral strictures: towards a better understanding of stricture pathophysiology. *J Urol*. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000340>.
6. Homer L, Buchanan, K.J., Nasr, B., Losty, P.D., & Corbett, H.J. (2014). Meatal stenosis in boys following circumcision for lichen sclerosis (balanitis xerotica obliterans). *The Journal of Urology*, 192(6), 1784–1788.
7. Liu JS, Walker K, Stein D, Prabhu S, Hofer MD, Han J *et al* (2014). Lichen sclerosis and isolated bulbar urethral stricture disease. *J Urol* 192 (3): 775–779.
8. Клинические рекомендации «Стриктура уретры» (утв. Министерством здравоохранения РФ 4 июня 2021 г.). Clinical guidelines 'Stricture of the urethra' (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on June 4, 2021).
9. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM *et al*. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosis et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 (Pt 1): 225–231.
10. Niniemi A, Kallioinen M, Oikarinen A. Etfretinate reduces connective tissue degeneration in lichen sclerosis et atrophicus. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 439–442.
11. Ranum A., & Pearson D.R. (2021). Acitretin therapy for vulvar lichen sclerosis complicated by recurrent squamous cell carcinoma. *JAAD Case Reports*, 8, 53–55.
12. Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z *et al*. Acitretin for severe lichen sclerosis of male genitalia: a randomized, placebo-controlled study. *J Urol* 2010; 183: 1395–1399.
13. Kirtschig G., Cooper S., Aberer W., Günther A., Becker K., Jasaitiene D., ... & Wojnarowska F. (2017). Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) lichen sclerosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; JEADV, 31 (2), e81–e83.
14. Potts BA, Belsante MJ, Peterson AC (2016) Intraurethral steroids are a safe and effective treatment for stricture disease in patients with biopsy proven lichen sclerosis. *J Urol* 195 (6): 1790–1796.
15. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, *et al*. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosis et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30 (2): 225–231.

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторе

Игнатовский Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии. E-mail: derm@list.ru

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

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

About author

Ignatovsky Andrei V., PhD Med, associate professor at Dept of Infectious Diseases, Epidemiology and DermatoVenereology

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For correspondence: Ignatovsky Andrei V. E-mail: derm@list.ru

Для цитирования: Игнатовский А.В. Опыт применения ацитретина при генитальной форме склероатрофического лишая с поражением уретры у мужчины. Медицинский алфавит. 2022; (27): 85–87. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-85-87>.

For citation: Ignatovsky A. V. Experience of using acitretin in genital form of scleroatrophic lichen with urethral lesion in men. *Medical alphabet*. 2022; (27): 85–87. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-85-87>.



Обстоятельства, исключающие уголовную ответственность медицинских работников

А. А. Тер-Овакимян, М. С. Круглова

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

РЕЗЮМЕ

Оценка деятельности медицинских работников является одним из наиболее сложных в доктрине уголовного права ввиду специфики медицинской деятельности, особенно в отношении обстоятельств, исключающих уголовную ответственность медицинских работников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: уголовное право, уголовная ответственность медицинских работников, уголовные преступления.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Circumstances excluding criminal liability of medical workers

A. A. Ter-Ovakimyan, M. S. Kruglova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

The assessment of the activities of medical workers is one of the most difficult in the doctrine of criminal law due to the specifics of medical activity, especially in relation to circumstances excluding the criminal liability of medical workers.

KEYWORDS: criminal law, criminal liability of medical workers, criminal offenses.

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

С каждым годом в Российской Федерации увеличивается количество уголовных дел, связанных с медицинскими работниками. Объяснением данной тенденции является рискованный характер медицинской деятельности, в ходе осуществления которой жизни или здоровью пациента может быть причинен вред.

Анализируя преступления, совершаемые медицинскими работниками, необходимо учитывать специальный субъект данных преступлений – медицинского работника [1] (лицо, получившее медицинское или иное образование в Российской Федерации, прошедшее аккредитацию специалиста). Представляется очевидным, что форма вины, характеризующая деяния указанных лиц, выражается в большинстве случаев в неосторожности, так как медицинская деятельность направлена в первую очередь на спасение жизни и улучшения состояния здоровья пациентов. Кроме того, медицинская деятельность преследует удовлетворение и иных потребностей пациента, например косметические процедуры, пластические операции и прерывание беременности не по медицинским показаниям.

Уголовный кодекс Российской Федерации не содержит статей, касающихся обстоятельств, исключающих уголовную ответственность медицинских работников. Однако глава 8 [2] указывает на исчерпывающие обстоятельства, которые могут исключать преступность деяния в целом, без привязки к специальному субъекту:

- необходимая оборона;
- причинение вреда при задержании лица, совершившего преступление;
- крайняя необходимость;
- физическое или психическое принуждение;
- обоснованный риск;
- исполнение приказа или распоряжения.

Проблема оценки обстоятельств, исключающих противоправность и общественную опасность действия или бездействия медицинского работника, недостаточно разработана в российской науке.

Несомненно, уголовно-правовой оценке подлежит деяние лица, причинившее вред здоровью или повлекшее смерть пациента. В то же время судами также оцениваются и обстоятельства, при которых данные деяния были совершены. В российской доктрине не все вышеуказанные обстоятельства рассматриваются как имеющие отношение к медицине, так как принципиальное значение имеют особые условия, совершение общественно опасных деяний. Изучая каждое из этих обстоятельств, полагаем, что для медицинских работников применимы лишь «крайняя необходимость», «обоснованный риск», а «исполнение приказа или распоряжения» требует некую оговорку.

Н. А. Огнерубов [3] считает, что только крайняя необходимость и обоснованный риск можно применить к медицинским работникам. Говоря о крайней необходимости, обратимся к статье 39 [4] Уголовного кодекса Российской Федерации. Так, «не является преступлением причинение вреда охраняемым уголовным законом интересам в состоянии крайней необходимости, то есть для устранения опасности, непосредственно угрожающей личности и правам данного лица или иных лиц, охраняемым законом интересам общества или государства, если эта опасность не могла быть устранена иными средствами и при этом не было допущено превышения пределов крайней необходимости». В медицинской сфере случаи крайней необходимости связаны, как правило, с причинением соизмеряемого с реальной опасностью вреда самому пациенту, обусловленные физиологическим состоянием пациента. Например, экстренное переливание неисследованной в лабораторных условиях крови создает риск инфицирования пациента, однако сопря-

жено со спасением жизни лица, что может свидетельствовать о наличии крайней необходимости в действиях медицинского работника. Проведение медицинского вмешательства при наличии относительных или абсолютных противопоказаний для сохранения жизни при отсутствии иных возможностей также должно свидетельствовать о крайней необходимости в действиях врача. На наш взгляд, манипуляции, проводимые во имя спасения пациента, находящегося в критическом состоянии, должны рассматриваться судебно-медицинскими экспертами и судами как исключающие преступность деяния. К сожалению, общая трактовка статьи 39 создает путаницу для правоприменительной деятельности, так как не учитывает специфику рассматриваемых отношений. Напрашивается вывод о необходимости закрепления на законодательном уровне критериев определения обстоятельств крайней необходимости, относящихся к медицинской деятельности, конкретизация степени причинения вреда при этом.

Согласимся с позицией Н. В. Павловой [5], которая полагает, что такое обстоятельство, как исполнение профессиональных обязанностей медицинскими работниками через приказы или распоряжения, является частным случаем крайней необходимости, равно как и «физическое или психическое принуждение», на наш взгляд. Для более точной трактовки в сфере медицины целесообразно было бы добавить такое самостоятельное обстоятельство, исключающее преступность деяния, как «исполнение закона». К примеру, хирург вправе нарушить анатомическую целостность органов и тканей человека, чтобы провести операцию.

В отличие от крайней необходимости, когда медицинский работник имеет дело с уже возникшей опасностью, в ситуации обоснованного риска опасность создается в результате действий самого врача [6]. Анализируя точки зрения ученых отечественной науки в разные годы, приходим к выводу о единстве в понимании обоснованного риска применительно к медицине – в основе должно быть совершенствование методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациентов с конкретным заболеванием; достижение общественно полезной цели. Важными условиями правомерности данных действий являются:

- общественно полезная цель, ради которой принимаются действия, подпадающие под понятие «обоснованный риск» [7], не может быть достигнута действиями, не связанными с риском;
- лицо, допустившее риск, должно предпринять достаточные меры для предотвращения вреда охраняемым законом интересам;
- отсутствие заведомой реальной угрозы для жизни многих людей [8].

Добавим, что одним из условий обоснованного риска, как обстоятельства, исключающего уголовную ответственность, должно быть свободное волеизъявление лица, в отношении которого применяются рискованные действия медицинского характера, выполняющиеся квалифицированным медицинским работником.

При неоказании помощи больному, за которое предусмотрена уголовная ответственность, оценке подлежат причины, которые могут быть признаны уважительными, не позволившие выполнить требующиеся меры медицинского характера. При этом основанием для назначения наказания выступает наступление общественно опасных последствий для пациента. Причины, исключающие возможность исполнения медицинским работником своего профессионального долга на рабочем месте (к примеру, природные условия, болезнь самого медицинского работника), должны рассматриваться как форс-мажорные обстоятельства, исключающие ответственность за неоказание помощи нуждающемуся.

Вопрос об оценке деятельности медицинских работников является одним из наиболее сложных в доктрине уголовного права ввиду специфики медицинской деятельности, особенно в отношении обстоятельств, исключающих преступность деяния, которые имеют отношение ко всем субъектам уголовного права. Представляется необходимым определить те обстоятельства, условия и факторы, способные исключить уголовную ответственность медицинских работников, учитывая характер их профессиональной деятельности.

Список литературы / References

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Ст. 69. СПС КонсультантПлюс. Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ 'On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation'. Art. 69. ATP ConsultantPlus.
2. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996. № 63-ФЗ. СПС КонсультантПлюс. Criminal Code of the Russian Federation dated 13.06.1996. No. 63-FZ. SPS ConsultantPlus.
3. Огнерубов Н. А. Профессиональные преступления медицинских работников: дис. ... канд. юрид. наук. М., 2014. С. 111. Ognrubov N. A. Professional crimes of medical workers: dis. ... cand. legal sciences. M., 2014. P. 111.
4. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996. № 63-ФЗ. СПС КонсультантПлюс. Criminal Code of the Russian Federation dated 13.06.1996. No. 63-FZ. SPS ConsultantPlus.
5. Павлова Н. В. Уголовно-правовое регулирование медицинской деятельности: дис. ... канд. юрид. наук. М., 2006. С. 151. Pavlova N. V. Criminal law regulation of medical activity: dis. ... cand. legal Sciences. M., 2006. P. 151.
6. Малышева Ю. Ю. Неотложные аспекты ятрогенных преступлений. Судья. 2020. № 2. С. 23–27. Malysheva Yu. Yu. Urgent aspects of iatrogenic crimes. Referee. 2020. No. 2. P. 23–27.
7. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996. № 63-ФЗ. Ст. 41. СПС КонсультантПлюс. Criminal Code of the Russian Federation dated 13.06.1996. No. 63-FZ. Art. 41. ATP ConsultantPlus.
8. Энциклопедия уголовного права. Т. 7. Обстоятельства, исключающие преступность деяния. СПб., 2007. С. 470–471. Encyclopedia of Criminal Law. Vol. 7. Circumstances excluding the criminality of the act. SPb., 2007, pp. 470–471.

Статья поступила / Received 03.11.22
Получена после рецензирования / Revised 07.11.22
Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторах

Тер-Овакимян Анна Арменовна, к.ю.н., преподаватель кафедры медицинского права. E-mail: law818@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8461-2287
Круглова Мария Сергеевна, студентка II курса лечебного факультета. E-mail: kruglovamashulka@gmail.com

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

Автор для переписки: Тер-Овакимян Анна Арменовна. E-mail: law818@mail.ru

About authors

Ter-Ovakimyan Anna A., PhD Law, lecturer at Dept of Medical Law. E-mail: law818@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8461-2287
Kruglova Maria S., second-year student of Faculty of Medicine. E-mail: kruglovamashulka@gmail.com

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ter-Ovakimyan Anna A. E-mail: law818@mail.ru

Для цитирования: Тер-Овакимян А. А., Круглова М. С. Обстоятельства, исключающие уголовную ответственность медицинских работников. Медицинский алфавит. 2022; (27): 88–89. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-88-89>.

For citation: Ter-Ovakimyan A. A., Kruglova M. S. Circumstances excluding criminal liability of medical workers. Medical alphabet. 2022; (27): 88–89. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-88-89>.

