

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 24 / 2023



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-alfavit.ru

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+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

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: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 25.09.2023

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 7 Структура патологии в области вульвы
С. И. Суркичин, Л. С. Круглова, И. А. Аполихина
- 10 Локализованная склеродермия:
сложности классификации, диагностики,
лечения
*Е. А. Шапохина, А. А. Любимец,
Н. О. Переверзина*
- 16 Вопросы подологии: оптимизация терапии
онихомикоза
Р. Ю. Майоров, С. И. Суркичин
- 20 Микробиом кожи и возможности
бактериотерапии (на примере старения
кожи и атопического дерматита)
*И. О. Смирнова, К. Д. Хажомия,
П. Д. Пташников, О. Н. Смирнова*
- 28 Эффективность терапии больных
псориазом с тревожностью и депрессией
ингибитором интерлейкина-23
гуселькумабом
*И. С. Владимиров, Л. С. Круглова,
О. В. Свиридов, М. А. Самушица*
- 36 Эффективность и безопасность
применения изотретиноина Lidose®
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, А. В. Тамразова
- 41 Эффективность наружных форм
сертаконазола в лечении микозов кожи
Л. С. Круглова, Н. О. Переверзина
- 46 Вульвоскопия: анахронизм или метод,
проверенный временем?
А. В. Игнатовский
- 52 Комбинированное применение
микроигольчатого радиочастотного
лифтинга и инъекционных
наполнителей на основе гиалуроновой
кислоты в терапии инволютивных
изменений кожи лица
С. Н. Гресь, Н. В. Грязева
- 56 Микробиом кожи при акне и роль
дерматокосметики в комплексном лечении
(обзор литературы)
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, Е. Д. Вербовая
- 62 Оценка эффективности комплексной
терапии ограниченного экзематозного
(спонгиозного) дерматоза у детей
и подростков с применением локальной
низкочастотной магнитотерапии
А. С. Искра, Е. Л. Искра, Г. А. Суслова, Д. В. Заславский
- 65 Новый комплексный метод терапии
атрофических рубцов кожи
С. Ю. Долгих, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева
- 71 Инновационный комплексный метод
терапии гипертрофических рубцов кожи
*А. Р. Ногеров, Л. С. Круглова, А. Г. Стенько,
Н. Е. Мантурова*
- 74 Минолексин® в комплексной терапии папуло-
пустулезных акне средней степени тяжести
(результаты собственных исследований)
И. М. Хисматулина
- 79 Карцинома Меркеля – редкая
злокачественная опухоль кожи (на примере
двух клинических наблюдений)
Р. А. Равдин, Л. С. Круглова, А. В. Никитина
- 84 Анализ продолжительности ремиссии
псориаза после отмены таргетной терапии:
поиск предикторов раннего рецидива
заболевания
А. А. Хотко, Н. Н. Мурашкин
- 90 Синдром зеленого ногтя, вызванный
Pseudomonas aeruginosa (обзор литературы)
А. В. Тамразова, А. Б. Яковлев, П. И. Федина
- 94 Обоснование включения
психокоррекционных методов в комплексную
программу медицинской реабилитации
пациентов, перенесших COVID-19, в условиях
санаторно-курортной организации
М. С. Петрова
- 97 Анализ динамики развития
профессионально значимых качеств в ходе
спортивной деятельности на примере
дзюдоистов мужского и женского пола
А. А. Василькова, С. Е. Назарян, А. С. Решкович

102 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в пе-
речень научных рецензируемых изданий, реко-
мендуемых Высшей аттестационной комиссией
Минобрнауки России для опубликования основных
научных результатов диссертаций на соискание уче-
ных степеней кандидата и доктора наук (II квартал)
по специальностям:

- 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 (ме-
дицинские 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 (медицин-
ские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная
медицина, лечебная физкультура, курорто-
логия и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в меж-
дународном 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., Пере-
верзина Н. О., Коваленко Ю. А. Противозудная терапия
как основная составляющая повышения качества
жизни пациентов с дерматозами. *Медицинский
алфавит.* 2020; (6): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-6-10>.

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

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

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 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 No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru

Price: free.

Signed for press: 25 September 2023.

© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Structure of pathology in vulva area**
S.I. Surkichin L. S. Kruglova, I. A. Apolikhina
- 10 **Scleroderma: Difficulties in classification, diagnosis, treatment**
E. A. Shatokhina, A. A. Lubivets, N. O. Pereverzina
- 17 **Podology issues: Optimization of onychomycosis therapy**
R. Yu. Mayorov, S. I. Surkichin R. Yu. Mayorov, S. I. Surkichin
- 20 **Skin microbiome and possibilities of bacteriotherapy (on example of skin aging and atopic dermatitis)**
I. O. Smirnova, K. D. Khazhomiya, P. D. Ptashnikova, O. N. Smirnova
- 28 **Efficacy of treatment of patients with psoriasis with anxiety and depression with interleukin-23 inhibitor guselkumab**
I. S. Vladimirova, L. S. Kruglova, O. V. Sviridov, M. A. Samushiya
- 36 **Efficacy and safety of isotretinoin Lidose®**
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, A. V. Tamrazova
- 41 **Efficacy of topical forms of sertaconazole in treatment of mycoses of skin**
L. S. Kruglova, N. O. Pereverzina
- 46 **Vulvoscopy: Anachronism or time-tested method?**
A. V. Ignatovskiy
- 52 **Combined use of microneedle radiofrequency lifting and injectable fillers based on hyaluronic acid in treatment of involutive changes in facial skin**
S. N. Gres, N. V. Gryazeva
- 56 **Skin microbiome in acne and role of dermatocosmetics in complex treatment (literature review)**
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, E. D. Verbovaya
- 62 **Evaluation of effectiveness of complex therapy for limited eczematous (spongiotic) dermatosis in children and adolescents using local low-frequency magnetotherapy**
A. S. Iskra, E. L. Iskra, G. A. Suslova, D. V. Zaslavsky
- 65 **New comprehensive method for treatment of atrophic skin scars**
S. Yu. Dolgikh, A. G. Stenko, N. V. Gryazeva
- 71 **Innovative complex method of therapy of hypertrophic skin scars**
A. P. Nogerov, L. S. Kruglova, A. G. Stenko, N. E. Manturova
- 74 **Minolexin® in complex therapy of papulopustular acne of moderate severity (results of own research)**
I. M. Khismatulina
- 79 **Merkel cell carcinoma as rare malignant skin tumor (two clinical cases)**
R. A. Ravodin, L. S. Kruglova, A. V. Nikitina
- 84 **Analysis of duration of remission of psoriasis after discontinuation of targeted therapy: Search for predictors of early relapse of disease**
A. A. Khotko, N. N. Murashkin
- 90 **Green nail syndrome caused by Pseudomonas aeruginosa (literature review)**
A. V. Tamrazova, A. B. Yakovlev, P. I. Fedina
- 94 **Substantiation for inclusion of psychocorrective methods in comprehensive program of medical rehabilitation of patients who have suffered COVID-19 in conditions of sanatorium-resort organization**
M. S. Petrova
- 97 **Analysis of dynamics of professionally significant qualities development during athletic activities in case of male and female judoists**
A. A. Vasilkova, S. E. Nazaryan, A. S. Reshkovich
- 102 **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 (II q) in the following specialties:

- 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).

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, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

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

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

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

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

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени 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 имени Патриса Лумумбы» (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 ГБУЗ «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 имени Патриса Лумумбы», зав. отделением косметологии Института пластической хирургии и косметологии

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

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 и дорогие читатели журнала «Медицинский алфавит»!

Мы рады приветствовать вас на страницах очередного выпуска, посвященного актуальным вопросам дерматовенерологии и косметологии.

Коллектив авторов и редакторов журнала постарался наполнить номер интересными статьями, которые освещают современные тенденции в областях взрослой и детской дерматологии, косметологии, дерматоонкологии и подологии. В номере опубликованы результаты оригинальных исследований, аналитические статьи, обзоры литературы и описание уникальных клинических случаев.

Современные методы исследования, меняющиеся концепции этиологии и патогенеза, передовые технологии в лечении, а также постоянно проводимые исследования препаратов требуют регулярного пересмотра актуальности наших знаний. Периодические выпуски журнала позволяют оперативно предоставлять читателям последние новости научного мира, что на сегодняшний день необходимо каждому

практикующему специалисту для повышения эффективности терапии и улучшения качества жизни пациентов.

Редакционная коллегия и коллектив авторов надеются, что выпуск этого журнала позволит читателям ознакомиться с новейшими достижениями в способах диагностики и терапии заболеваний и будет полезен как начинающим, так и опытным специалистам в области дерматологии и косметологии.

С уважением,
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 (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 (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 n.a. Patrice Lumumba (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, 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, Moscow, Russia

Rudneva N.S., PhD Med, chief physician of Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, chief freelance specialist-dermatovenereologist, 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 n.a. Patrice Lumumba, 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 n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

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

Shatikhina E. A., DMSci (habil.), associate professor, prof. at Dermatovenereology and Cosmetology Dept of Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

Структура патологии в области вульвы

С. И. Суркичин¹, Л. С. Круглова¹, И. А. Аполихина^{2,3}

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

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

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

РЕЗЮМЕ

В данной статье описывается структура заболеваемости в области вульвы у женщин 45–72 лет, анализируется частота расхождения диагнозов у дерматовенерологов и гинекологов. Установлено, что в структуре патологии вульвы у женщин по обращаемости преобладают неспецифические вульвиты / вульвовагиниты (23 %), склеротрофический лихен (20 %), генитоуринарный менопаузальный синдром (20 %), контактные дерматиты (12 %), красный плоский лишай (7 %), atopический дерматит (6 %), зуд вульвы (5 %), псориаз (2 %).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: патология в области вульвы, структура заболеваемости.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Structure of pathology in vulva area

S. I. Surkichin¹, L. S. Kruglova¹, I. A. Apolikhina^{2,3}

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

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

SUMMARY

This article describes the structure of morbidity in the vulvar area in women 45–72 years old, and analyzes the frequency of discrepancies in diagnoses among dermatovenerologists and gynecologists. It has been established that nonspecific vulvitis / vulvovaginitis (23 %), lichen sclerosus (20 %), genitourinary menopausal syndrome (20 %), contact dermatitis (12 %), lichen planus (7 %), atopic dermatitis (6 %), vulvar itching (5 %), psoriasis (2 %) predominate in the structure of vulvar pathology in women.

KEYWORDS: pathology in the vulva region, morbidity structure.

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

Поражение вульвы при различных дерматозах является междисциплинарной проблемой, которую решают врачи различных специальностей – дерматовенерологи, гинекологи, врачи общей практики, реабилитологи, физиотерапевты [1]. Поскольку дерматозы вульвы представляют собой гетерогенную группу неинфекционных доброкачественных воспалительных состояний, часто возникают сложности с дифференциальной диагностикой и тактикой ведения [2]. Это связано с анатомическими особенностями данной зоны – наличие теплой, влажной, подверженной трению среды вульвы, которая часто меняет истинную клиническую картину заболевания. Кроме того, из-за ограниченного опыта врачей общей практики в диагностике дерматозов в этой области, зачастую схожих гистопатологических признаков, особенностей строения эпителия и ограниченных возможностей методов неинвазивной диагностики, а также вследствие того, что большинство этих поражений исследуются первично не дерматовенерологами, постановка диагноза вызывает затруднение как у клиницистов, так и патоморфологов [3, 4]. Клинические проявления могут быть изменены,

а патогномоничные проявления стерты из-за присоединения инфекционных осложнений, особенностей личной гигиены или повреждений, вызванных расчесыванием вследствие зуда [5].

Нами были обследованы 472 пациентки с жалобами на зуд, жжение, сухость, гиперемия, атрофию, повышенную кровоточивость вульвы, диспареунию. В группу исследования вошли пациентки в возрасте старше 45 лет (диапазон составил от 45 до 72 лет). Собраны жалобы, *anamnesis morbi*, *anamnesis vitae*, проведен физикальный осмотр, описан *status praesens et localis*, проведено бимануальное гинекологическое обследование. Проведены лабораторные исследования (микроскопическое исследование отделяемого вульвы и преддверия влагалища, бактериологический посев отделяемого вульвы и преддверия влагалища, определение уровня ФСГ, эстрадиола в крови), консультации у смежных специалистов. Установлен окончательный диагноз.

Структура заболеваемости выглядела следующим образом: 23 % (109 женщин) установлен диагноз N76 «Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы», эти пациентки получали лечение у врача – акушера-ги-

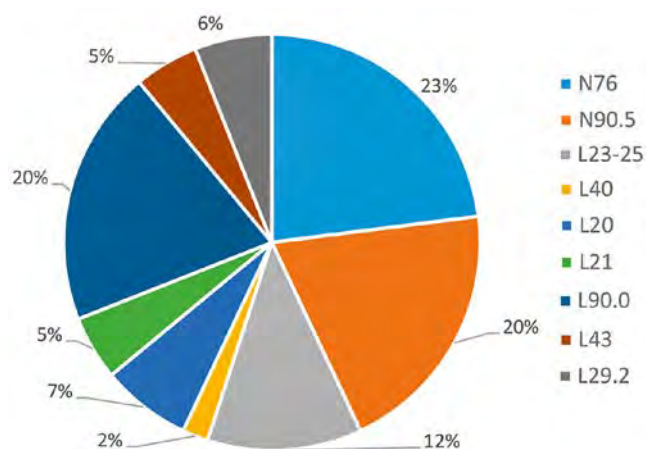


Рисунок 1. Структура патологии в области вульвы.

Таблица 1
Структура патологии в области вульвы

Диагноз	Количество пациентов	Процент
N76 «Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы»	109	23
L90.0 «Лишай склеротический и атрофический»	94	20
N90.5 «Атрофия вульвы»	94	20
L24 «Острый раздражающий», L23 «Острый аллергический контактный дерматит», L25 «Острый контактный дерматит неуточненный»	57	12
L43 «Красный плоский лишай»	33	7
L20 «Атопический дерматит»	29	6
L21 «Себорейный дерматит»	24	5
L29.2 «Зуд вульвы»	24	5
L40 «Псориаз»	9	2

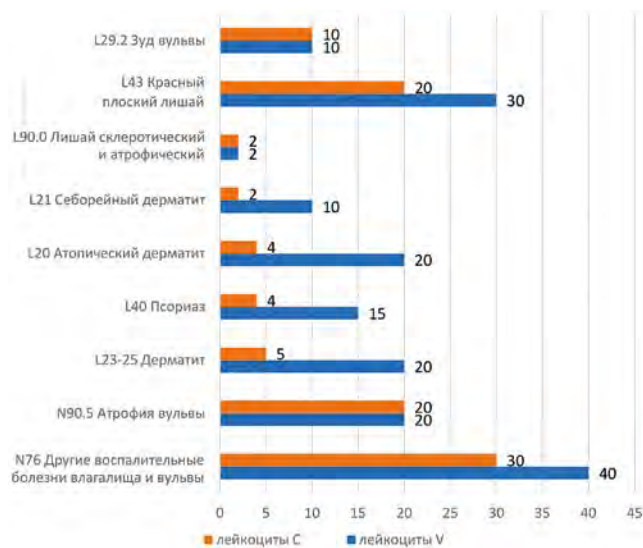


Рисунок 2. Результаты мазка отделяемого женских половых органов у пациентов с патологией вульвы (единиц в поле зрения).

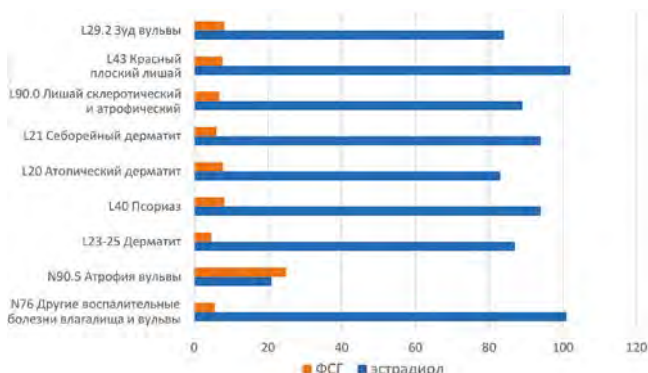


Рисунок 3. Результаты ФСГ (мМЕ/мл) и эстрадиола (пг/мл) в крови у пациентов с патологией вульвы.

Таблица 2
Совпадение и расхождение диагнозов у врачей – акушеров-гинекологов и дерматовенерологов

Диагноз, установленный врачом – акушером-гинекологом	Процент	Абс. число	Диагноз, установленный врачом-дерматовенерологом	Процент	Абс. число	Совпадение	
						Процент	Абс. число
L90.0 «Лишай склеротический и атрофический»	48	160	L90.0 «Лишай склеротический и атрофический»	20	67	42	140
			N76 «Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы»	12	40	0	0
			N90.5 «Атрофия вульвы»	11	37	0	0
			L40 «Псориаз»	2	7	0	0
			L20 «Атопический дерматит»	1	3	0	0
L43 «Красный плоский лишай»	23	77	L43 «Красный плоский лишай»	7	23	26	87
			N76 «Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы»	8	27	0	0
			N90.5 «Атрофия вульвы»	7	23	0	0
			L21 «Себорейный дерматит»	4	13	0	0
			L29.2 «Зуд вульвы»	5	17	0	0
L23 «Острый аллергический контактный дерматит», L24 «Острый раздражающий», L25 «Острый контактный дерматит неуточненный»	20	67	L23 «Острый аллергический контактный дерматит», L24 «Острый раздражающий», L25 «Острый контактный дерматит неуточненный»	12	40	61	204
			N76 «Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы»	3	10	0	0
			N90.5 «Атрофия вульвы»	2	7	0	0
			L20 «Атопический дерматит»	5	17	0	0
			L21 «Себорейный дерматит»	1	3	0	0
N90.4 «Лейкоплакия вульвы»	9	30	N90.4 «Лейкоплакия вульвы»	0	0	0	0

неколога; 20 % (94 пациенткам) установлен диагноз N90.5 «Атрофия вульвы», под которой мы подразумевали генитоуринарный менопаузальный синдром, связанный с возрастными и гормональными изменениями вульвы.

Из оставшихся 57 % (270 пациенток) у 20 % (94 пациентки) установлен диагноз L90.0 «Лишай склеротический и атрофический», у 12 % (57 пациенток) установлен диагноз L24 «Острый ирритантный», L23 «Острый аллергический контактный дерматит», а также L25 «Острый контактный дерматит неуточненный»; у 7 % (33 пациентки) – L43 «Красный плоский лишай», у 6 % (29 пациенток) – L20 «Атопический дерматит», у 5 % (24 пациентки) – L21 «Себорейный дерматит», у 5 % (24 пациентки) – L29.2 «Зуд вульвы», у 2 % (9 пациенток) выявлен L40 «Псориаз» (рис. 1–3, табл. 1).

Из 472 пациенток 335 (71 %) были первично обследованы врачом – акушером-гинекологом. 160 (48 %) пациенткам был установлен диагноз L90.0 «Лишай склеротический и атрофический», 77 (23 %) пациенткам был установлен диагноз L43 «Красный плоский лишай», 67 (20 %) пациенткам был установлен диагноз L24 «Острый ирритантный» и L23 «Острый аллергический контактный дерматит», а также L25 «Острый контактный дерматит неуточненный», 30 (9 %) пациенткам – N90.4 «Лейкоплакия вульвы».

Диагноз L90.0 «Лишай склеротический и атрофический» совпал у врача – дерматовенеролога и акушера-гинеколога в 42 % случаев, диагноз L24 «Острый ирритантный» и L23 «Острый аллергический контактный дерматит», а также L25 «Острый контактный дерматит неуточненный» совпал в 61 % случаев, диагноз L43 «Красный плоский лишай» совпал в 26 % случаев. Во всех остальных случаях расхождение диагнозов составило 100 %.

Всем пациенткам проводилось обследование: взятие мазков на флору; бактериологический посев отделяемого влагалища и вульвы; анализ крови на ФСГ, эстрадиол (рис. 2, 3).

В мазке у пациенток при большинстве патологий обнаруживали незначительный лейкоцитоз, за исключением диагноза N76 «Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы», при котором был выявлен значительный лейкоцитоз. Данные бактериологического посева отличались

в зависимости от патологии. Уровень ФСГ и эстрадиола у пациенток коррелировал с возрастом: чем старше пациентка, тем ниже уровень показателей. Исключением являлись пациентки с ГУМС, у которых даже в пременопаузальном возрасте отмечались низкие уровни ФСГ и эстрадиола.

Установлено, что в структуре патологии вульвы у женщин по обращаемости преобладают неспецифические вульвиты / вульвовагиниты (23 %), склероатрофический лишай (20 %), генитоуринарный менопаузальный синдром (20 %), контактные дерматиты (12 %), красный плоский лишай (7 %), атопический дерматит (6 %), зуд вульвы (5 %), псориаз (2 %). На основании анализа частоты расхождения диагнозов, поставленных врачом-дерматовенерологом и врачом – акушером-гинекологом, при дифференциальной диагностике патологических состояний в области вульвы выявлено, что наибольшая частота расхождения диагнозов имела место при неспецифических вульвитах, генитоуринарном менопаузальном синдроме, склероатрофическом лихене и красном плоском лишае. При первичном обращении к врачам правильный диагноз формулируется менее чем в 50 % случаев. В ходе микроскопического и культурального исследований не выявлены специфические признаки, характерные для генитоуринарного менопаузального синдрома, склероатрофического лихена, красного плоского лишая, а применение аутофлюоресценции способствует повышению качества диагностики при данных заболеваниях.

Список литературы / References

1. Манухин И.Б. Заболевания наружных половых органов у женщин. Руководство для врачей. И.Б. Манухин, Н.И. Кондриков, Т.П. Крапошина. М.: Медицина, 2002. 303 с.
Manukhin I.B. Diseases of the external genitalia in women. Guide for doctors. I.B. Manukhin, N.I. Kondrikov, T.P. Kraposhina. M.: Medicine, 2002. 303 p.
2. Lynch P.J. 2011. ISSVD terminology and classification of vulvar dermatological disorders: An approach to clinical diagnosis. P. J. Lynch, M. Moyal-Barracco, J. Scurry [et al.]. J Low Genit Tract Dis. 2012. Vol. 16 (4). P. 339–344.
3. Neill S.M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus. S.M. Neill, F.M. Lewis, F.M. Tatnall. Br J Dermatol. 2010. Vol. 163 (4). P. 672–682.
4. Selim M.A. A histologic review of vulvar inflammatory dermatoses and intraepithelial neoplasia. M.A. Selim, M.P. Hoang. Dermatol Clin. 2010. Vol. 28 (4). P. 649–667.
5. Lynch P.J. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: Pathologic subsets and their clinical correlates. P. J. Lynch, M. Moyal-Barracco, F. Bogliatto [et al.]. J Reprod Med. 2007. Vol. 52 (1). P. 3–9.

Статья поступила / Received 12.09.23
Получена после рецензирования / Revised 18.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Суркичин Сергей Иванович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: surkichinsi24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333

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

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., проф., рук. отделения эстетической гинекологии и реабилитации, проф. кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования², проф. кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии института профессионального образования³. ORCID: 0000-0002-4581-6295

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

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

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

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

About authors

Surkichin Sergey I., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: surkichinsi24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333

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

Apolkhina Inna A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, professor at Dept of Obstetrics and Gynecology of Dept of Professional Education², professor at Dept of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology of the Institute of Professional Education³. ORCID: 0000-0002-4581-6295

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

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

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

Для цитирования: Суркичин С.И., Круглова Л.С., Аполихина И.А. Структура патологии в области вульвы. Медицинский алфавит. 2023; (24): 7–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-7-9>

For citation: Surkichin S.I. Kruglova L.S., Apolkhina I.A. Structure of pathology in vulva area. Medical alphabet. 2023; (24): 7–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-7-9>

Локализованная склеродермия: сложности классификации, диагностики, лечения

Е. А. Шатохина^{1,2}, А. А. Любивец¹, Н. О. Переверзина^{3,4}

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

²ФГБУ «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии, Москва

⁴«СМ-Клиника» на ул. Ярославская – ООО «Клиника Три Поколения», Москва

РЕЗЮМЕ

Локализованная склеродермия (ЛС) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с разнообразными клиническими проявлениями. В статье рассмотрены вопросы классификации, диагностики и лечения ЛС, а также причины их возникновения. К наиболее серьезным трудностям в диагностике ЛС, влияющим на прогноз и течение заболевания, относятся: поздняя диагностика; трудности дифференциального диагноза: отсутствие связи с боррелиозной инфекцией; низкая диагностическая ценность лабораторных и гистологического анализов; ограниченное использование чувствительных инструментальных методов диагностики и контроля активности ЛС. Среди сложностей лечения основными являются: несвоевременное начало терапии; использование методов лечения с невысокой доказанной эффективностью; редкое назначение высокоэффективных подходов; трудности с определением объема, сроков и режима терапии для каждого подтипа ЛС; сложности достижения ремиссии; зависимость подхода к лечению от специализации врача; отсутствие доказательств высокого уровня в пользу эффективности и безопасности терапии при ЛС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: локализованная склеродермия, системная склеродермия, классификация, диагностика, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

Scleroderma: Difficulties in classification, diagnosis, treatment

Е. А. Shatokhina^{1,2}, A. A. Lubivets¹, N. O. Pereverzina^{3,4}

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Medical Research and Educational Center the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Federal Scientific Clinical Centre for Otorhinolaryngology, Moscow, Russia

⁴SM–Clinic on Yaroslavskaya st.– Three Generations' Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

Localized scleroderma (LoS) is an autoimmune connective tissue disease with a variety of clinical manifestations. The dermatologist faces the difficulties of establishing a diagnosis and choosing the most appropriate therapy due to the relatively rare prevalence. This review article explores the challenges of classification, diagnosis, and treatment, as well as the factors that contribute to their occurrence. The greatest difficulties in diagnosing LoS that affected the prognosis and progression of the illness are: a delay in diagnosis, including early detection; omission of the active stage of LoS; difficulties in differential diagnosis; lack of association with Lyme borreliosis; low diagnostic value of laboratory and histological tests; limited use of sensitive instrumental methods for diagnosis; and monitoring the activity of LoS in a doctor's practice. The main difficulties in treatment are the delay in starting treatment; the use of therapy methods with low evidence-based effectiveness; the rare prescription of highly effective approaches; the insufficient effectiveness of systemic drugs and phototherapy; difficulties in determining the volume, timing, and regimen of therapy for each subtype of LoS; the difficulty of achieving a remission; dependence of treatment approach on the doctor's specialization; the lack of targeted drugs with evidence-based effectiveness in LoS; the lack of high-level evidence-based effectiveness and safety of therapy in LoS; difficulties in the correction of complications of Lo S.

KEYWORDS: localized scleroderma, systemic scleroderma, classification, diagnosis, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding. The authors declare no external funding for the preparation of this article.

Введение

Склеродермия включает в себя системную и локализованную форму. Несмотря на то что при локализованной склеродермии (ЛС) патологический процесс чаще всего ограничен кожным покровом, вероятность вовлечения внутренних органов и систем не исключается [1].

ЛС – клинически неоднородное заболевание и делится на подтипы. Бляшечная форма ЛС сопровождается зудом,

болью и кожными поражениями, не затрагивающими подкожно-жировую клетчатку (ПЖК) [2]. При других формах ЛС возникают более серьезные осложнения такие, как склероз мышечно-суставного аппарата (контрактуры, атрофии и гемиатрофии мышц, несоответствие длин ног, нарушение походки), поражение центральной нервной системы (судороги, хронические головные боли, неврит



Рисунок 1. Пациентка с клинической картиной бляшечной ЛС: патологический процесс представлен очагами до 10 см с периферическим ливедным венчиком на коже плеч; на коже предплечья – бело-желтый очаг с явными признаками атрофии; контрактура в области локтевого сустава. Диагноз поставлен более чем через 10 лет.

зрительного нерва), ортодонтические нарушения (неправильный прикус), офтальмологические аномалии (увектит), рубцовая алопеция и дыхательная недостаточность рестриктивного типа [3]. Частота встречаемости данных внекожных проявлений составляет около 20–70% [4]. Они приводят к формированию необратимых анатомических и эстетических дефектов, что снижает качество жизни пациентов [1].

Также 25–50% пациентов с дебютом ЛС в детстве сообщили о легкой или умеренной инвалидности через 20 лет. К тому же пациенты с ЛС имеют повышенный семейный риск развития других аутоиммунных заболеваний – инсулинозависимого сахарного диабета, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса и язвенного колита [5].

Боль, усталость, стигматизация, негативное влияние болезни на повседневную жизнь, сниженная социализация делают пациентов с ЛС более восприимчивыми к психологическим проблемам, таким как тревога и депрессия [2]. Проблема своевременной диагностики и эффективного лечения ЛС не теряет актуальности в настоящие дни.

Сложности классификации ЛС

Сложности классификации ЛС возникают по следующим причинам: редкая встречаемость (заболеваемость составляет около 4 случаев на 100 тыс. человек ежегодно); клиническая неоднородность ее форм, таких как атрофодермия Пазини – Пьерини, эозинофильный фасциит и т.п., клинически и патоморфологически не всегда коррелирующие с ЛС; отсутствие четких критериев дифференциальной диагностики между системной и локализованной склеродермией, склероатрофическим лихеном (САЛ) и ЛС, а также другими схожими состояниями; отсутствие единой терминологии, например в российских рекомендациях каплевидная склеродермия является синонимом САЛ с экстрагенитальной локализацией, европейские и американские коллеги разделяют понятия САЛ и ЛС и относят каплевидную склеродермию к бляшечной форме ЛС [1, 6–10].

Сложности диагностики ЛС

Одной из сложностей диагностики является задержка в постановке диагноза, которая часта как у взрослых, так и детей. У 63,0% (141 из 224 пациентов) она составляет более 6 месяцев от начала заболевания, а у 25,5% (57 из 224 пациентов) – более 2 лет. Это, как правило, связано с атипичной картиной и манифестацией с внекожных проявлений [11]. В среднем между начальными симптомами и постановкой диагноза в педиатрической практике проходит от 11,0 до 21,6 месяца, а в случае поражения головы – 8,9 года [4]. Задержка в диагностике и лечении на 6 месяцев и более может привести наступлению фазы необратимого повреждения и неэффективности терапии в отношении существующих очагов ЛС [11].

Это также подтверждается нашим клиническим случаем: пациентка с типичной клинической картиной бляшечной ЛС наблюдалась у врача-дерматолога с диагнозом «неуточненный дерматит» в течение более 10 лет (рис. 1).

Сложность ранней диагностики ЛС возникает из-за развития системных проявлений, обычно предшествующих кожному процессу при ЛС. Вероятность развития висцеральных поражений выше, чем больше площадь и глубина очага [4].

Ключевым фактором в ранней диагностике глубоких форм ЛС является определение высокой активности и прогрессирования заболевания. Однако оно часто затруднено из-за незначительных или скрытых признаков повреждения кожи, особенно в случае рецидива (15–53%) и при наличии гиперпигментации в области очагов [12].

«Золотого стандарта» диагностики ЛС нет [13]. Среди существующих методов для определения активности кожного процесса и прогноза течения ЛС полезны шкала оценки локализованной склеродермии кожи (LoSCAT), фотографирование, визуализация глубоких тканей с помощью УЗИ и МРТ, а также выявление гипергаммаглобулинемии, антител к одноцепочечной ДНК (анти-ssDNA) при линейной ЛС и антинуклеарных антител (АНА) при

генерализованной ЛС. Однако данные методы и показатели редко используются врачами в клинической практике [12, 14, 15].

Дифференциальная диагностика, особенно при атипичной клинической картине ЛС, также затруднена. Так, склеродермоподобные заболевания и ЛС сходны клинически из-за склеротического поражения кожи с вовлечением подлежащих мышц и костей. К ним относятся САЛ, реакция «трансплантат против хозяина», склеромикседема, склередема Бушке, нефрогенный системный фиброз, амилоидоз кожи, синдром Вернера, склероатрофический синдром Гюрье, синдром «ригидного человека», мелгореостоз, РОEMS-синдром, миелома со склеродермоподобными изменениями, карциноидный синдром, генерализованная морфеподобная склеродермия и др. [8, 16–18] Существуют сведения о комбинации каплевидной формы ЛС и атрофодермии по клиническим и гистологическим признакам [19].

При рождении или в раннем детском возрасте кожный очаг ЛС принимают за винное пятно, или пламенеющий невус. Также у детей ЛС манифестирует с внекожных проявлений, таких как артрит, судороги или головные боли, за несколько месяцев и даже лет до кожного процесса в 16–20% случаев. Это до сих пор нечасто учитывается врачами и приводит к постановке неверных диагнозов [5, 12].

При ЛС поражения, как правило, ограничены кожей, однако системные проявления встречаются с частотой 20–70% и редко принимаются во внимание дерматологами [4, 20]. Следующие внекожные нарушения характерны и для ЛС, и для системной склеродермии (СС): артрит и другие ограничения суставов (20–44% случаев), поражения глаз (3,2–30,0% случаев), неврологические нарушения (20% случаев), очаговое выпадение волос в пораженном участке, феномен Рейно (7% случаев), поражение фасций или мышц, гастроэзофагеальный рефлюкс, эзофагит, отклонения от нормы при исследовании функции легких, рестриктивные заболевания легких, кашель или одышка, специфические изменения на компьютерной томографии или рентгенограмме грудной клетки, васкулиты, аритмии, глубокое поражение тканей молочной железы и др., изменения зубных рядов с формированием неправильного прикуса, а также атрофия языка [5].

Для установления правильного диагноза необходимо учитывать локализацию и степень уплотнения кожи, гистологические особенности биоптата, любые изменения лабораторных показателей и возможные сопутствующие заболевания [16].

Сложности в диагностике ЛС возникают при наличии подобных клинических симптомов двух и более аутоиммунных заболеваний у одного пациента. Обнаружена более высокая частота сочетания СС и ЛС (2,4–7,4%) по сравнению с их распространенностью в общей популяции (~0,01%). Обычно СС и ЛС имеют общее начало, чаще встречается сочетание СС и бляшечной формы ЛС, которая в дальнейшем переходит в генерализованную ЛС. Также с одинаковой частотой встречаются антицентромерные антитела, антитела к топоизомеразе I и к РНК полимеразе III и при СС, и при сочетании СС и ЛС у одного пациента [21].

Выявлен высокий риск развития генитального САЛ у пациентов с ЛС (в 38% случаев), особенно при бляшечной и генерализованной формах, через несколько лет после манифестации ЛС. Это подтверждается патоморфологическими признаками ЛС и САЛ в одном и том же образце биопсии [8].

Отсутствие связи между боррелиозной инфекцией и ЛС может вызвать затруднение в диагностическом поиске. Только у 4–11% пациентов с клинически выявленной ЛС были положительные результаты IgG и IgM, исследуемых на боррелиоз. ДНК боррелий была обнаружена лишь в 2,8% биоптатов при ЛС [22]. При этом уровни антител и ДНК боррелий в препаратах кожи не коррелируют друг с другом. Также выявление таких форм ЛС, как синдром Парри – Ромберга и линейная форма ЛС по типу «удар саблей», которые не связаны с уровнем антител против боррелий [23].

Результаты исследований не показали достоверной связи между боррелиозом и ЛС. Определение антител к *Borrelia burgdorferi* в настоящее время не рекомендуется для рутинной диагностики пациентов с подозрением на ЛС [10, 22, 23].

Низкая диагностическая ценность лабораторных анализов затрудняет диагностику, так как не существует лабораторных анализов, выступающих надежными индикаторами диагноза, активности или прогноза ЛС, однако существуют лабораторные изменения, чаще встречающиеся среди пациентов с ЛС [14].

Небольшая клиническая ценность имеется у анализа на аутоантитела при ЛС. Высокие титры антинуклеарных антител (АНА) обнаруживаются у 18–68% пациентов с ЛС, чаще при бляшечной, линейной и генерализованной формах ЛС. Однако они показательны только в случае исключения других аутоиммунных состояний [12, 14, 15, 24].

Антинуклеарные, антигистоновые антитела и антитела к одноцепочечной ДНК (анти-ssDNA) встречаются редко, ассоциированы со степенью тяжести ЛС, но не с активностью. В клинической практике применяются редко и только в случае подозрения системной патологии [12, 15, 24].

Антицентромерные антитела (АЦА) встречаются у 6,8–43,0% пациентов, анти-топоизомеразы I (анти-Scl70) – у 6,3–34,0% и анти-РНК-полимеразы III – у 5,0–40,0% пациентов с СС. Они ассоциированы с тяжелым течением СС, однако не позволяют полностью исключить СС из-за низкой чувствительности и относительно редкой встречаемости у пациентов [25, 26].

Исследования биомаркеров ЛС, определяющих и тяжесть, и активность заболевания, продолжаются. Так, было зафиксировано, что возрастание уровня цитокинов CXCL9 и CXCL10 в сыворотке крови коррелирует с высокой активностью ЛС. Они предложены в качестве лабораторного показателя активности ЛС, но еще не вошли в клинические рекомендации по ЛС [14].

Идентифицированы новые лабораторные маркеры, определяющие предрасположенность пациентов к развитию системной склеродермии: галактозилированный IgG (Ig-Gal), програнулин (PGRN), хемокин CCXL18, различные типы микро-РНК (miRNA-let-7a, miRNA-7, miRNA-196a, miRNA-155, miRNA-483–5p), периостин и основной белок миелина (MBP) [27].

Необоснованное назначение лабораторных анализов может привести к гипердиагностике и затруднить поиск правильного диагноза. Рутинный скрининг на АНА и боррелиоз не рекомендуется, а анализ на антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭНА) следует проводить только при подозрении на СС [10]. Несмотря на отсутствие клинических данных в пользу СС, 48 % пациентов прошли лабораторную оценку для исключения системной патологии [11].

Ограниченное использование чувствительных инструментальных методов диагностики и контроля активности ЛС – сложность, с которой сталкивается врач в клинической практике. Такие методы визуализации, как ВЧ-УЗИ, МРТ, инфракрасная томография, позволяют определить глубину и активность поражения, а также степень ответа на терапию. Использование таких высокочувствительных методов визуализации, как ВЧ-УЗИ (97 %), МРТ (96 %), инфракрасной томографии (92 %), низкое [15, 28–30]. Причем МРТ позволяет выявить доклинические поражения опорно-двигательного аппарата в 38 % случаев (6 из 16 пациентов), но обеспеченность МРТ-сканерами составляет всего 5,1 единицы на 1 млн человек, что в 8–10 раз уступает показателям развитых стран (Япония – 55 ед./млн, США – 40 ед./млн, Германия – 35 ед./млн) [29, 30].

Низкая диагностическая ценность гистологического исследования затрудняет дифференциальную диагностику или подтверждение ЛС. Патоморфологически очаги ЛС и СС, ЛС и мигрирующей эритемы / хронического атрофического акродерматита, ЛС и склероатрофического лишена (САЛ) слабо различаются или практически неотличимы друг от друга, так как гистологические особенности непостоянны, имеют низкую чувствительность в отношении ЛС и (или) определяются только специальными методами окраски [31–33].

Даже при клинически установленной ЛС гистологическое исследование не определило ее в 47 % случаев (в 24 из 51 образца). Статистически значимых различий между активными и неактивными поражениями, а также между очагами до и после лечения не было. Гистопатологические особенности ЛС вариабельны, и большая часть биопсий не является диагностической [34].

Ограниченное использование лабораториями специальных методов окраски гистологических препаратов также препятствует дифференциальной диагностике ЛС с другими схожими заболеваниями. Лаборатории не предлагают гистологическое исследование с применением специальной окраски или не используют ее в отношении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями [35]. Так, например, в случае различия ЛС и САЛ ключевой патоморфологической особенностью является сохранение в сосочковом слое дермы избыточного количества эластических волокон при ЛС и их деструкцией при САЛ. Этот признак можно обнаружить лишь при окраске кислотным орсеином и методом по Романовскому – Гимзе [33].

Это также подтверждается данными нашего клинического случая: по результатам гистологического исследования пациентки с клиническими проявлениями бляшечной ЛС, не было выявлено патоморфологических признаков ЛС.

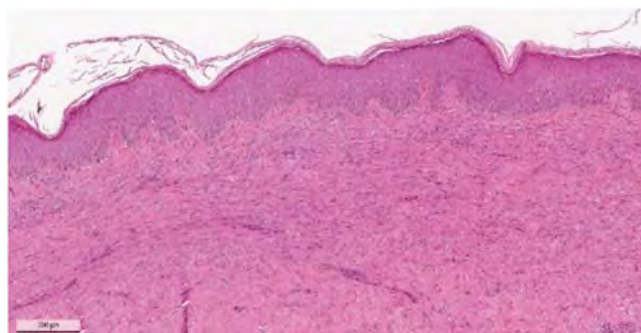


Рисунок 2. Гистологический препарат без патоморфологических признаков ЛС у пациентки с клинически выявленной бляшечной ЛС.

Более того, препарат был окрашен гематоксилином и эозином, а специальные методы окраски для дифференциальной диагностики не были применены лабораторией (рис. 2).

Сложности лечения ЛС

Задержка с началом лечения непосредственно связана с задержкой в диагностике и упущением активной стадии ЛС [4, 11].

Использование методов лечения с невысокой доказанной эффективностью и редкое назначение высокоэффективных подходов – одни из ключевых сложностей в лечении ЛС. На сегодняшний день клинические рекомендации по лечению ЛС основаны на минимальных доказательствах уровня мнения экспертов.

Наружные глюкокортикостероиды (ТГКС) выступают первой линией терапии и назначаются в 63,4 % случаев, несмотря на самый низкий уровень доказанной эффективности. Фототерапия использовалась только дерматологами, но не ревматологами, лишь с частотой 27,2 %, однако имеет многочисленные положительные результаты лечения при ЛС. Системный препарат с наибольшей эффективностью – это метотрексат, при этом в дерматологии количество его назначений составляет 4 % от общего числа [10, 11].

К используемым методам лечения, не показавшим свою эффективность, относятся пероральный кальцитриол, гамма-интерферон и фотодинамическая терапия. Методы лечения с недостаточной доказательной базой включают наружные средства, такие как ТГКС, внутриочаговое введение ГКС, имихимод; системные препараты, такие как D-пеницилламин, гидроксихлорохин и хлорохин, циклоспорин А, азатиоприн, фенитоин, колхицин, ретиноиды, бозентан, внутривенные иммуноглобулины, в частности таргетные средства, такие как абатацепт, инфликсимаб, ритуксимаб, иматиниб, иксимаб, а также отдельные направления физиотерапии и хирургии, такие как фотофорез, длинноимпульсный лазер 585 нм, низкоинтенсивное лазерное облучение кожи в красных и инфракрасных диапазонах спектра, широкая хирургическая резекция, ортопедическая хирургия и аплиграф [10, 36].

Системные препараты и фототерапия недостаточно эффективны. Так, при лечении метотрексатом с системными ГКС и в монотерапии у 59–67 % пациентов (28–32 из 48 случаев) происходило улучшение течения

ЛС в течение года с достижением 0 баллов по шкале mLoSSI как у взрослых, так и детей [37]. Однако у 30 % пациентов с ювенильной ЛС начальная терапия метотрексатом неэффективна. Прекратили прием метотрексата 24 % пациента в течение первого года из-за побочных эффектов [38, 39]. При этом общая частота рецидивов колеблется от 20,6 до 45,0 % через 16–20 месяцев после отмены метотрексата или его комбинации с системными ГКС. Частота рецидивов у взрослых с дебютом ЛС в детстве составляет около 59 %, а непрерывно активное течение – 30 % [5, 33, 40–42]. Данные ультразвуковой диагностики не подтверждают снижение активности в области очагов ЛС, даже на фоне высоких доз метотрексата [43].

УФ-фототерапия может быть неэффективной при формах ЛС в случае вовлечения подкожно-жировой клетчатки, фасций, мышц из-за воздействия UVA только на уровне дермы. Также эффект от UVA1-фототерапии зачастую нестойкий, в течение как минимум 6 месяцев после завершения UVA1-фототерапии у 46 % пациентов (17 из 37 взрослых и детей) возник рецидив, а в течение 2 и 3 лет – у 44,5 и 48,4 % пациентов соответственно [10, 44].

Возникают трудности при выборе подходящего режима терапии для каждого подтипа ЛС. Отсутствуют данные об оптимальных дозах, продолжительности и эффективности лечения для разных форм ЛС [2, 37]. Так, доза метотрексата отличалась в 3 раза, а системных ГКС – в 30 раз, продолжительность лечения метотрексатом – в 16 раз, а системных ГКС – в 100 раз, по результатам опроса 158 детских ревматологов (81 % членов CARRA). Лишь 14 % респондентов использовали дозировки согласно протоколу лечения [45]. Необходимы дополнительные исследования для оптимизации режима лечения [4].

Объем и сроки терапии также не определены. Понятие «окно возможностей» для лечения ЛС не установлено. Однако, согласно опросу, 50 % ревматологов сообщают, что оно приходится на первые 6 месяцев, в то же время в другом исследовании данные не подтвердились [37, 45]. Дерматологи зачастую ведут любые формы ЛС, включая глубокие, наружно, что не соответствует клиническим рекомендациям [11]. При этом около 30 % пациентов имеют неадекватный ответ на начальный курс системной терапии [4]. Также образцы биопсии кожи могут быть полезны при обнаружении инфильтрации эозинофилов и базальной пигментации, что указывает на необходимость агрессивного лечения, но, как правило, данные признаки не принимаются во внимание дерматологами [46].

Возникают сложности достижения ремиссии при наличии отягощающих факторов. К отягощающим факторам, приводящим к достижению неполной ремиссии, относятся средний и старший возраст и, мужской пол и высокая степень тяжести на основе критериев mLoSSI. Пациенты с линейным ЛС и началом в детском возрасте гораздо лучше реагировали на лечение в течение года по сравнению с пациентами с генерализованной ЛС и дебютом во взрослом возрасте [37].

Наблюдается зависимость подхода к лечению от специализации врача. Дерматологи назначают топические кортикостероиды в 40,7 %, другие наружные средства – в 25,1 % и фототерапию – в 16,3 % случаев даже пациентам с линейной и генерализованной ЛС. Напротив, ревматологи отдавали предпочтение метотрексату в 34,1 %, системным кортикостероидам – в 30,6 %, антибиотикам и противомаларийным препаратам – в 4,1 % случаев [47, 48].

При наблюдении у дерматолога 68,2 % пациентов с линейной ЛС получали топические ГКС в качестве основного лечения и только 4,0 % – метотрексат, тогда как в 38,8–95,0 % случаев ревматологи назначали метотрексат при той же форме ЛС и только 8,0 % – ТГКС. Дерматологи редко назначали системные иммунодепрессанты детям, в то время как ревматологи назначали системные иммунодепрессанты больше детям, чем взрослым [11, 45].

Такая щадящая тактика лечения в дерматологии в отношении глубоких форм ЛС неоправдана и приводит к развитию необратимых анатомических дефектов [2].

Отсутствуют таргетные препараты при ЛС с доказанной эффективностью, что сужает спектр используемых подходов терапии ЛС. Следующие таргетные препараты – иматиниб, дупилумаб, ритуксимаб, а также белимуаб (ингибитор фактора активации В-клеток), риоцигуат (активатор растворимой гуанилатциклазы), дабигатран (селективный ингибитор тромбина), фактор свертывания крови XIII, фрезолумаб (ингибитор трансформирующего фактора роста бета) и ингибиторы тирозинкиназы, такие как тофацитиниб и барицитиниб, – находятся на доклинической и клинической стадиях исследования и на настоящий момент еще не рекомендованы к использованию в отношении ЛС [49, 50]. Получены положительные результаты некоторых исследований, однако их дизайн вызывает опасения из-за небольшой выборки (от 2 до 18 пациентов), открытого типа и отсутствия рандомизации [50, 51].

Доказательства высокого уровня в пользу эффективности и безопасности терапии при ЛС также отсутствуют. Качество исследований эффективности и безопасности препаратов для лечения ЛС низкое, так как большинство этих исследований открытые, нерандомизированные, включают небольшое количество участников, а их результаты находятся в широких доверительных интервалах [2, 5, 51]. Прямое сравнение исследований затруднено в связи с тем, что их данные сильно различаются в возрасте пациентов, способе введения препарата, продолжительности наблюдения и результатах [37].

Возникают трудности коррекции осложнений ЛС. Липофилинг аутологичного жира – метод коррекции атрофии мягких тканей, фиброза кожи и пигментации, развивающихся при ЛС. Однако эффект после проведения липофилинга нестойкий из-за низкой задержки жира в тканях. Причины этого связаны с местной воспалительной средой, отсутствием локального кровоснабжения, вызванного сосудистыми травмами, повышенным апоптозом адипоцитов и локализацией

дефекта. Так, удерживание трансплантата в области лба наблюдалась в более 50 % случаев в течение года, менее 25 % – в подбородке, удовлетворительные результаты – в подглазничной области и минимальные значения – при коррекции носа [52, 53].

На настоящий момент предложены новые методы липофилинга с восполнением дефицита стволовых клеток из жировой ткани и улучшением удержания жира в очагах ЛС, однако их эффективность и применение требуют дальнейшего изучения [53].

Причины сложностей диагностики и лечения

Основной причиной сложностей диагностики и лечения является невысокая распространенность. Вследствие этого возникают следующие трудности: недостаточное количество накопленных данных о ЛС, ограничения в проведении крупных рандомизированных контролируемых исследований, отсутствие междисциплинарного подхода при составлении руководств, невозможность использования межцентрового сотрудничества и низкая осведомленность о новых особенностях клинической картины ЛС среди врачей-дерматологов [10, 11, 20].

Заключение

Несмотря на множество клинических рекомендаций мировых сообществ, изучающих локализованную склеродермию, до сих пор отсутствует консенсус в отношении системы классификации, методов диагностики и лечения. По этой причине возникают трудности в постановке диагноза, выборе оптимальных подходов, которые требуют дальнейшего изучения и поиска путей их решения.

Список литературы / References

1. Felt N, Werth VP. Update on morphea. Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 64 (2): 217–28. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.05.045
2. Albuquerque JV, Andriolo BN, Vasconcellos MR, Civile VT, Lyddiatt A, Trevisani VF. Interventions for morphea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 16; 7 (7): CD005027. DOI: 10.1002/14651858.
3. Basil J, Zitelli MD, Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis. 7th ed. Elsevier Science, 2017. P. 1032: 257–258.
4. Li SC, Zheng RJ. Overview of Juvenile localized scleroderma and its management. *World J Pediatr*. 2020 Feb; 16 (1): 5–18. DOI: 10.1007/s12519-019-00320-9.
5. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: Clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb; 90 (1): 62–73. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20152890.
6. Поликарпов А. В., Александрова Г. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В., Голубев Н. А. и др. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи. 2016–2017. Москва: 2018. 217 с.
7. Polikarpov A. V., Aleksandrova G. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E., Bogdanova E. V., Golubev N. A. et al. Incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases. 2016–2017. Moscow: 2018. 217 p.
8. Lis-Święty A, Skrzypek-Salamon A, Ranoz-Janicka I, Brzezińska-Wcisło L. Localized scleroderma: clinical and epidemiological features with emphasis on adulthood-onset childhood-onset disease differences. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct; 31 (10): 1595–1603. DOI: 10.1111/jdv.14197
9. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec; 67 (6): 1157–62. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.04.003
10. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Ассоциация ревматологов России. Локализованная склеродермия. Клинические рекомендации РФ. 2020.
11. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, Association of Rheumatologists of Russia. Localized scleroderma. Clinical recommendations. 2020.
12. Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin. Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Sep; 31 (9): 1401–1424. DOI: 10.1111/jdv.14458.
13. Johnson W, Jacobe H. Morphea in adults and children cohort II: patients with morphea experience delay in diagnosis and large variation in treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov; 67 (5): 881–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.01.011.
14. Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug; 65 (4): 757–781. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.04.002.
15. Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, et al; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Localized Scleroderma Workgroup. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: A roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug; 64 (8): 1175–85. DOI: 10.1002/acr.21687.
16. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Current concepts. *Clin Dermatol*. 2018 Jul-Aug; 36 (4): 475–486. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.005.
17. Kaushik A, Mahajan R, De D, Handa S. Paediatric morphea: a holistic review. Part 2: Diagnosis, measures of disease activity, management and natural history. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Aug; 45 (6): 679–684. DOI: 10.1111/ced.14236.
18. Foti R, De Pasquale R, Dal Bosco Y, Visalli E, Amato G, Gangemi P, et al. Clinical and Histopathological Features of Scleroderma-like Disorders: An Update. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 20; 57 (11): 1275. DOI: 10.3390/medicina57111275.
19. Aounallah A, Lahouel I, Mokni S, Ksiai M, Hayouni M, Belajouza C, et al. Atypical generalized morphea-like scleroderma occurring in a patient exposed to organic solvents and having chronic hepatitis C virus infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018; 84 (2): 221–224. DOI: 10.4103/ijdvl.ijdv.248_17.
20. Ganesan L, Parmar H, Das JK, Gangopadhyay A. Extragenital Lichen Sclerosus et Atrophicus. *Indian J Dermatol*. 2015 Jul-Aug; 60 (4): 420. DOI: 10.4103/0019-5154.160516.
21. Ross NA, Lee JB, Keller MS. Atrophoderma-like guttate morphea. *Cutis*. 2018 Aug; 102 (2): E7–E10.
22. Kunzler E, Florez-Pollack S, Teske N, O'Brien J, Prasad S, Jacobe H. Linear morphea: Clinical characteristics, disease course, and treatment of the Morphea in Adults and Children cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun; 80 (6): 1664–1670.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.01.050
23. Vanhaecke A, De Schepper S, Paolino S, Heeman L, Callens H, Gutermuth J, et al. Coexistence of systemic and localized scleroderma: A systematic literature review and observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1; 59 (10): 2725–2733. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa297.
24. Malewska-Woźniak A, Jałowska M, Ladyga M, Osmola-Markowska A, Adamski Z. Serological Evidence of *Borrelia burgdorferi* in Patients with Morphea from West-Central Poland: An Original Paper and Review of Literature. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2021 Sep; 21 (9): 653–658. DOI: 10.1089/vbz.2020.2752.
25. Tolkki L, Hokynar K, Meri S, Panelius J, Puolakkainen M, Ranki A. Granuloma Annulare and Morphea: Correlation with *Borrelia burgdorferi* Infections and Chlamydia-related Bacteria. *Acta Derm Venereol*. 2018 Mar 13; 98 (3): 355–360. DOI: 10.2340/00015555-2831.
26. Arkachaisri T, Fertig N, Pino S, Medsger TA Jr. Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood- and adult-onset linear scleroderma. A single-center study. *J Rheumatol*. 2008 Dec; 35 (12): 2439–44. DOI: 10.3899/jrheum.080098.
27. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev*. 2016 May; 15 (5): 417–26. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.007.
28. Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec; 53 (3): 306–336. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.007.
29. Snarskaya ES, Vasileva KD. Localized scleroderma: actual insights and new biomarkers. *Int J Dermatol*. 2022 Jun; 61 (6): 667–674. DOI: 10.1111/ijd.15811.
30. Ranoz-Janicka I, Lis-Święty A, Skrzypek-Salamon A, Brzezińska-Wcisło L. An extended high-frequency ultrasound protocol for assessing and quantifying of inflammation and fibrosis in localized scleroderma. *Skin Res Technol*. 2019 May; 25 (3): 359–366. DOI: 10.1111/jdv.14197.
31. Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, Schmalzing M, Kümmerle-Deschner J, Claussen CD, et al. Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology*. 2011 Sep; 260 (3): 817–24. DOI: 10.1148/radiol.11102136.
32. Number of examinations with magnetic resonance imaging (MRI) in selected countries as of 2019. Statista URL: <https://www.statista.com/statistics/271470/mri-scanner-number-of-examinations-in-selected-countries/>
33. Rongioletti F, Ferrelli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr; 153 (2): 208–215. DOI: 10.23736/s0392-0488.18.05922-9.
34. Aberer E, Leinweber B, Aberer W. Erythema migrans mimicking early morphea. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Nov; 18 (11): 1325–1327. DOI: 10.1111/ddg.14320.
35. Rahbari H. Histochemical differentiation of localized morphea-scleroderma and lichen sclerosus et atrophicus. *J Cutan Pathol*. 1989 Dec; 16 (6): 342–7. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1989.tb00583.x.
36. Chiu YE, Abban CY, Konicke K, Segura A, Sokumbi O. Histopathologic Spectrum of Morphea. *Am J Dermatopathol*. 2021 Jan 1; 43 (1): 1–8. DOI: 10.1097/dad.0000000000001662.
37. Fistoral SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013 Feb; 14 (1): 27–47. DOI: 10.1007/s40257-012-0006-4.
38. Zhao M, Wu J, Wu H, Sawalha AH, Lu Q. Clinical Treatment Options in Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Apr; 62 (2): 273–291. DOI: 10.1007/s12016-020-08831-4.
39. O'Brien JC, Nymeyer H, Green A, Jacobe HT. Changes in Disease Activity and Damage Over Time in Patients with Morphea. *JAMA Dermatol*. 2020 May 1; 156 (5): 513–520. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.0034.
40. Li SC. Treatment of juvenile localized scleroderma: current recommendations, response factors, and potential alternative treatments. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Sep 1; 34 (5): 245–254. DOI: 10.1097/bor.0000000000000886.
41. Mertens JS, van den Reek JM, Kievit W, van de Kerkhof PC, Thurlings RM, Radstake TR, et al. Drug Survival and Predictors of Drug Survival for Methotrexate Treatment in a Retrospective Cohort of Adult Patients with Localized Scleroderma. *Acta Derm Venereol*. 2016 Nov 2; 96 (7): 943–947. DOI: 10.2340/00015555-2411.

40. Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F, Patrizi A, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul; 63 (7): 1998–2006. DOI: 10.1002/art.30264.
41. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JL. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol*. 2006 Nov; 155 (5): 1013–20. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07497.x.
42. Mirsky L, Chakkittakandiyil A, Laxer RM, O'Brien C, Pope E. Relapse after systemic treatment in paediatric morphoea. *Br J Dermatol*. 2012 Feb; 166 (2): 443–5. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10535.x.
43. Vera-Kellet C, Meza-Romero R, Moll-Manzur C, Ramírez-Cornejo C, Wortsman X. Low effectiveness of methotrexate in the management of localised scleroderma (morphoea) based on an ultrasound activity score. *Eur J Dermatol*. 2021 Dec 1; 31 (6): 813–821. DOI: 10.1684/jejd.2021.4189.
44. Vasquez R, Jabbar A, Khan F, Buehler D, Ahn C, Jacob H. Recurrence of morphoea after successful ultraviolet A1 phototherapy: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar; 70 (3): 481–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.018.
45. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, Haines KA, Punaro MG, O'Neil KM. Treatment of pediatric localized scleroderma: Results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*. 2010 Jan; 37 (1): 175–81. DOI: 10.3899/jrheum.090708.
46. Kim J, Chung KB, Lee YI, Kim J, Lee JH. Clinical characteristics and histopathologic changes of morphoea: A single-center, retrospective study of 137 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jul; 85 (1): 105–113. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.11.006.
47. Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Опыт применения Лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007. № 5. С. 57–59.
- Dvornikov A. S., Kruglova L. S., Skripkin Y. K., Bogush P. G. Experience of using Longidase using photophoresis in patients with limited scleroderma. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2007. No. 5. P. 57–59.
48. 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.
49. Wenzel D, Haddadi NS, Afshari K, Richmond JM, Rashighi M. Upcoming treatments for morphea. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec; 9 (4): 1101–1145. DOI: 10.1002/iid3.475.
50. Foeldvari I. Update on the Systemic Treatment of Pediatric Localized Scleroderma. *Paediatr Drugs*. 2019 Dec; 21 (6): 461–467. DOI: 10.1007/s40272-019-00363-5.
51. Ulc E, Rudnicka L, Waśkiel-Burnat A, Warszawik-Hendzel O, Niemczyk A, Olszewska M. Therapeutic and Reconstructive Management Options in Scleroderma (Morphea) en Coup de Sabre in Children and Adults. A Systematic Literature Review. *J Clin Med*. 2021 Sep 29; 10 (19): 4517. DOI: 10.3390/jcm10194517.
52. Wang HC, Dong R, Long X, Wang X. Aesthetic and therapeutic outcome of fat grafting for localized Scleroderma treatment: From basic study to clinical application. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Sep; 20 (9): 2723–2728. DOI: 10.1111/jocd.13941.
53. Roh MR, Jung JY, Chung KY. Autologous fat transplantation for depressed linear scleroderma-induced facial atrophic scars. *Dermatol Surg*. 2008 Dec; 34 (12): 1659–65. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34343.x.

Статья поступила / Received 07.09.23

Получена после рецензирования / Revised 17.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹; врач-дерматовенеролог, с.н.с. отделения внутренних болезней². E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com. eLibrary SPIN: 3827-0100. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Любимец Анастасия Андреевна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: lub-anastasia-96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2939-1888

Переверзина Наталья Олеговна, к.м.н., зав. отделением дерматологии и лечебной косметологии³, врач-дерматовенеролог⁴. ORCID: 0000-0003-1563-9475

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва,
²ФГБУ «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова», Москва
³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии, Москва
⁴«СМ-Клиника» на ул. Ярославская – ООО «Клиника Три Поколения», Москва

Автор для переписки: Шатохина Евгения Афанасьевна.
E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com

About authors

Shatikhina Evgeniya A., DM Sci (habil.), professor of Dermatovenereology and Cosmetology Chair¹; dermatovenereologist, senior researcher of Internal Medicine Dept². E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com. eLibrary SPIN: 3827-0100. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Lubivets Anastasiya A., resident of Dermatovenereology and Cosmetology Chair¹, E-mail: lub-anastasia-96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2939-1888

Pereverzina Natalia O., PhD Med, head of Dept of Dermatology and Medical Cosmetology³, dermatovenereologist⁴. ORCID: 0000-0003-1563-9475

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Medical Research and Educational Center the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Federal Scientific Clinical Centre for Otorhinolaryngology, Moscow, Russia

⁴SM-Clinic on Yaroslavskaya st.–Three Generations' Clinic, Moscow, Russia

Corresponding author: Shatikhina Evgeniya A. E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com

Для цитирования: Шатохина Е.А., Любимец А.А., Переверзина Н.О. Локализованная склеродермия: сложности классификации, диагностики, лечения. Медицинский алфавит. 2023; (24): 10–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-10-16>

For citation: Shatikhina E. A., Lubivets A. A., Pereverzina N. O. Scleroderma: Difficulties in classification, diagnosis, treatment. *Medical alphabet*. 2023; (24): 10–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-10-16>



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-24-16-19

Вопросы подологии: оптимизация терапии онихомикоза

Р. Ю. Майоров, С. И. Суркичин

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

РЕЗЮМЕ

Онихомикоз – это инфекционное заболевание ногтевого аппарата, вызываемое патогенными грибами, проявляющееся в виде изменения цвета, конфигурации ногтевой пластины, а также воспалительными процессами в прилежащих к ногтю мягких тканях. Классическая терапия в виде системных антимикотиков подходит не всем (например, пожилым пациентам с тяжелыми нарушениями печени, сопутствующими хроническими заболеваниями), итраконазол и тербинафин не сочетаются с большим количеством препаратов. Поэтому становится крайне актуально использование вспомогательных немедикаментозных методов лечения. В данной статье рассмотрен метод подологической обработки ногтевых пластин, доказаны его эффективность и безопасность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подология, микоз, онихомикоз, грибок ногтей, шипцы, подологическая обработка, фреза, механическая обработка ногтевой пластины, сертаконазол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Podology issues: Optimization of onychomycosis therapy

R. Yu. Mayorov, S. I. Surkichin R. Yu. Mayorov, S. I. Surkichin

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Onychomycosis is an infectious disease of the nail apparatus, caused by pathogenic fungi, manifested in the form of changes in color, configuration of the nail plate, as well as inflammatory processes in the soft tissues adjacent to the nail. Classic therapy in the form of systemic antimycotics is not suitable for everyone (for example, elderly patients with severe liver disorders or concomitant chronic diseases); itraconazole and terbinafine are not combined with a large number of drugs. Therefore, the use of auxiliary non-drug treatment methods becomes extremely important. This article discusses the method of podological treatment of nail plates, proving its effectiveness and safety.

KEYWORDS: podology, mycosis, onychomycosis, nail fungus, forceps, podological treatment, milling cutter, mechanical treatment of the nail plate, sertaconazole.

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

Введение

Онихомикоз – это инфекционное заболевание ногтевого аппарата (в частности, ногтевой пластины), вызываемое патогенными грибами, проявляющееся в виде изменения цвета, конфигурации ногтя, а также воспалительными процессами в прилежащих к пластине мягких тканях [1–3].

К сожалению, в настоящее время данная патология является крайне распространенной (каждый пятый человек на планете болен той или иной разновидностью грибка), многие даже не знают о наличии инфекции в связи с малой информированностью населения и минимальными изменениями на коже и ногтевых пластинах [4–6].

Классическая терапия в виде системных антимикотиков подходит не всем (например пожилым пациентам с тяжелыми нарушениями печени, сопутствующими хроническими заболеваниями), итраконазол и тербинафин не сочетаются с большим количеством препаратов. Поэтому становится крайне актуальным использование вспомогательных немедикаментозных процедур, которые позволяют снизить нагрузку системными препаратами и значительно ускорить процесс лечения. В частности, одним из таких методов является подологическая аппаратная обработка ногтевых пластин [3, 7].

Этиология

Онихомикоз может быть вызван дерматофитами (*Tinea unguium*), недерматофитными плесневыми грибами и дрожжами [7–9]. Примерно 90 % случаев онихомикоза ногтей на ногах вызваны дерматофитами, в частности *Trichophyton mentagrophytes* и *Trichophyton rubrum* [10]. Остальные дерматофитные инфекции вызываются видами *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton soudanense*, *Trichophyton krajdienii*, *Trichophyton equinum* и видами артродермии [11]. К недерматофитным плесневым грибам, которые могут вызывать онихомикоз, относятся виды *Aspergillus*, *Scopulariopsis*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Syncephalastrum*, *Scytalidium*, *Paecilomyces*, *Neoscytalidium*, *Chaetomium*, *Onychocola* и *Alternaria* [10, 12]. Онихомикоз, вызываемый дрожжами, встречается редко [13]. На *Candida albicans* приходится примерно 70 % случаев онихомикоза, вызываемого дрожжами [7].

История возникновения подологии

В древнем мире и античности уход за ногами, по-видимому, имел гораздо большее значение, чем в настоящее время. Состояние ногтевых пластинок издавна принято было считать признаком благополучия и здоровья человека. Они по праву считались зеркалом обмена веществ в организме. Знаменитый врач Средневековья Авиценна (Ибн Сина) мог по состоянию ногтевых пластинок поставить более десяти диагнозов. В папирусе Эберса (египетский сборник рецептов, датируемый приблизительно 1600 годом до н.э.) уже имеется наставление по лечению вросших ногтей на пальцах ног и воспаленного ногтевого валика. В Средневековье уходом за ногами занимались цирюльники. В то время обработку мозолей и ногтей часто выполняли одновременно с лечением зубов. В Англии первые подологи (именуемые хироподами) были одновременно и зубными врачами. Разделение данных специальностей произошло, по-видимому, в середине XIX столетия. Первый учебник по уходу за стопой относится к 1762 году, составителем которого был г-н Русело (Rousselot). Как отдельная отрасль науки подология зародилась в Германии в прошлом веке. Начало было положено в 1923 году, когда Кристиан и Хельмут Рук открыли производство оборудования и специальных инструментов для педикюра Hellmut Ruck. А немного позже, в 1929 году, Хельмут открыл первую в истории школу по обучению уходу за стопами, которая существует и по сей день, являясь одной из крупнейших в Германии. В 1955 году Росс Фрезер (Ross Fraser), дантист и специалист по уходу за стопой из Шотландии, разработал небольшие шины для края ногтя, которые он назвал Sulci. В 1961 году он изобрел скобу Фрезера I (Fraser), а в 1962 году – скобу Фрезера II (Fraser), которые носят его имя. Обе скобы до сих пор используются для коррекции ногтей [14–19].

Таким образом, во все времена, начиная с античности, спрос на подологию в той или иной ее вариативной форме был чрезвычайно высок.

Подологическая аппаратная обработка пораженной микозом ногтевой пластины

Данная методика имеет ряд преимуществ перед химическим размягчением ногтя и хирургическим удалением:

- безопасность для кожи и ногтей (ногтевая пластина не травмируется, кожа не повреждается, даже при выраженных изменениях есть возможность сохранить ноготь);

- быстрое и глубокое удаление поврежденных тканей;
- отсутствие восстановительного периода после процедуры;
- эстетический эффект сразу после процедуры;
- возможность применения у больных сахарным диабетом в связи с малоинвазивностью и отсутствием побочных эффектов;
- наиболее эффективная диагностика онихомикоза (так как практически все пораженные ткани в большом количестве можно отправить на микологическое исследование).

Протокол аппаратной обработки ногтевых пластин

Ногтевые пластины и стопы обрабатываются раствором антисептика (водный раствор хлоргексидина биглюконата, октенисепт, перекись водорода, мирамистин и др.)

Пораженные края и частично отслоенная ногтевая пластина отсекаются по терминальной линии (линия, где ноготь еще соприкасается с ногтевым ложем) с помощью щипцов для обрезки краев ногтевых пластин.

Ревизия околоногтевых пазух проводится подологической кюретой на наличие врастших сегментов с последующим их удалением и закруглением краев.

Пораженная часть ногтевой пластины, которая при- мыкает к ложу, истончается с помощью твердосплавной или алмазной фрезы с черной, зеленой, синей насечками. Размер абразива зависит от степени онихауксиса и под- ногтевого гиперкератоза. Черная насечка – самая грубая фреза для значительно утолщенного ногтя. Синяя – для коррекции поверхностных изменений и шлифовки.

Далее проводится повторная ревизия околоногтевых пазух кюретой с последующей коррекцией пластины щип- цами-глазками. При необходимости пазухи тампонируются сорболгоном, кополином или лигозаной.

Повторная обработка антисептиками и наложение асептической повязки [19].

Как правило, пациенты комфортно переносят про- цедуру, применения анестетиков не требуется. В связи с максимальным истончением ногтевой пластины местные антимикотики и кератолитики проникают в ногтевое ложе, степень эффективности такой терапии очень высока.

Оценка эффективности

В исследовании А. Е. Aukstikalnyte, Е. Cibien и др. применялась терапия онихомикоза в виде механического

истончения ногтевой пластины и воздействия лазерами длинами волн 650, 810 и 915 нм. Клиническое улучшение было отмечено у 89 % пациентов в конце циклов лечения. Количество культур гриба при посеве уменьшалось с 67 до 22 % [3]. В работе А. К. Gupta, N. Stec и др. было до- казано, что механическое воздействие на ногтевую пла- стину в виде истончения с помощью фрезы значительно снижает грибковую нагрузку. При удалении измененной части ногтя уничтожается привычная среда (пористые структуры с кавернами) для размножения патогенного гриба [21].

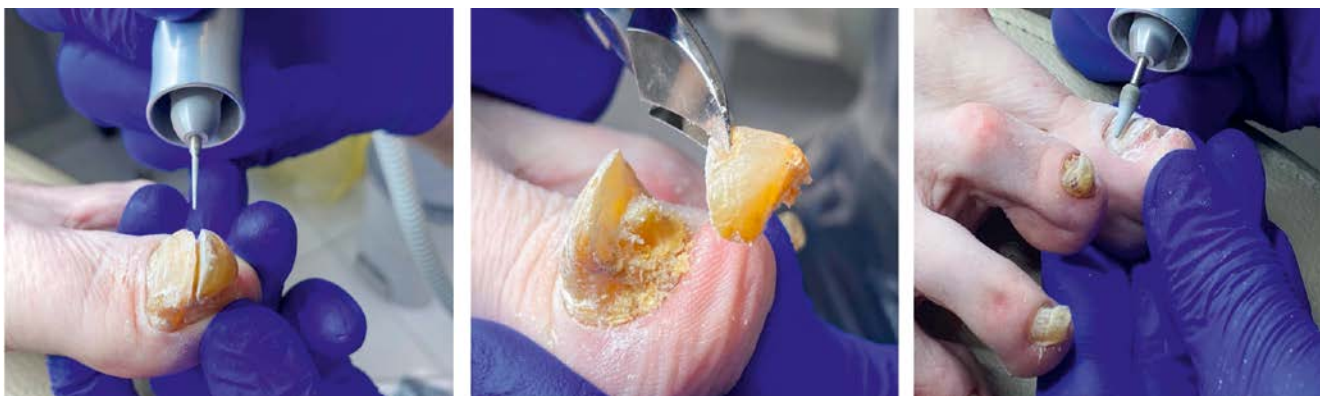
Также известно, что механическое удаление утол- щенных частей ногтевой пластины улучшает механику отрастания и прирастания к ложу ногтя [3].

Применение механической обработки позволяет ис- ключить появление онихолитических карманов, значи- тельно повысить степень проникновения лекарственных препаратов к источнику инфекции. При этом изолиро- ванное использование подологической обработки без применения антимикотиков, наоборот, способствует более глубокому проникновению инфекции и может значительно ухудшить клиническую картину [21].

В то же время хирургическое удаление ногтей зачастую приводит к тяжелым осложнениям. Ногтевая пластина при травмировании матрикса становится нестабильной, скручивается, утолщается, становится дистрофичной. Затем в дистрофичный ноготь в связи с его пористостью проникает патогенный гриб [21].

Практическое исследование

На базе клиники «Кредэ Эксперто» при участии Центральной государственной медицинской академии было проведено исследование. Пациенты мужского и жен- ского пола в возрасте от 50 до 65 лет были разделены на две группы по 20 человек. В первой группе применя- лась только терапия в виде местных антимикотиков (па- циенты в домашних условиях наносили 2 %-ный раствор сертаконазола два раза в сутки на пораженные ногтевые пластины каждый день). Во второй группе – комбини- рованная терапия в виде аппаратной обработки ногтевых пластин подологическим методом (аппарат Ruck Podolog Nova, фрезы от SUDA, подологические щипцы и кюрета Nippon Nippers), нанесение в домашних условиях 2 %-ного раствора сертаконазола.



Рисунки 1, 2, 3. Подологическая аппаратная обработка онихомикоза с онихогрифозом. Фотографии из личного архива Р.Ю. Майорова.

Критерии включения:

- диагноз ониомикоза;
- поражение ногтевых пластин более 2/3 по площади;
- индекс КИОТОС от 16 до 20 (рекомендована комбинированная терапия);
- прием пациентами несочетаемых с системным тербином препаратов: трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, дезипрамин, флувоксамин), бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), противоаритмические средства (флекаинид, пропафенон), ингибиторы MAO В (например, селегилин) и антипсихотические (например, хлорпромазин, галоперидол) средства;
- индивидуальная непереносимость или нежелание принимать системную терапию антимикотиками;
- возраст от 50 до 65 лет;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- положительный посев на мицелийобразующие грибы.

Критерии исключения:

- онкологические заболевания;
- беременность;
- кормление грудью;
- непереносимость сертаконазола;
- острые инфекции;
- нарушение свертываемости крови;
- обострение тяжелых хронических заболеваний.

Результаты

У пациентов во второй группе наблюдалось более быстрое улучшение клинической картины, полное отрастание здоровой ногтевой пластины (при локализации в области лунулы и проксимального валика) происходило в среднем за 10 месяцев в отличие от полутора лет в первой группе. При этом у трех пациентов со значительно выраженным онихоуксисом и подногтевым гиперкератозом в первой группе положительной динамики не наблюдалось, вероятно, в связи с глубоким поражением и недостаточным проникновением препарата.

Заключение

Наиболее эффективна при лечении ониомикоза комбинированная терапия. Врач-дерматовенеролог не должен ограничиваться только медикаментозными средствами, ведь зачастую они могут быть малоэффективны. Подология – это неотъемлемая часть дерматологии, с помощью методов, входящих в область этой науки,

можно достичь отличных результатов в ведении пациентов с измененным ногтевым аппаратом. Кроме того, подологические процедуры малоинвазивны, в отличие от хирургии, практически не имеют противопоказаний и могут быть задействованы в случаях, когда назначение системных антимикотиков невозможно.

Список литературы / References

1. Ma W, Si C, Kasyanjanu Carrero LM, Liu HF, Yin XF, Liu J, Xu Y, Zhou B. Laser treatment for onychomycosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov; 98 (48): e17948. DOI: 10.1097/md.00000000000017948. PMID: 31770202; PMCID: PMC6890331.
2. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL, Barankin B, Leung AAM, Wong AHC. Onychomycosis: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020; 14 (1): 32–45. DOI: 10.2174/1872213x13666191026090713. PMID: 31738146; PMCID: PMC7509699.
3. Aukstikalyte AE, Cibien E, De Demo P, Eisendle K. Combination of a triple wavelength (650 nm, 810 nm, and 915 nm) class IV laser system and local mechanical abrasion in the treatment of chronic toenail onychomycosis: an uncontrolled prospective pilot study. *Int J Dermatol*. 2022 Mar; 61 (3): 367–371. DOI: 10.1111/ijd.15869. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449880; PMCID: PMC9290882.
4. Сергеев А.Ю. Грибковые заболевания ногтей. М.: Медицина для всех. Нац. академия микологии, 2005. С. 158. Сергеев А.Ю. *Fungal diseases of nails. M.: Medicine for everyone. National Academy of Mycology*, 2005. P. 158.
5. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: Медицина для всех, 2003. С. 440. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. *Pharmacotherapy of mycoses. M.: Medicine for everyone*, 2003. P. 440.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: рук. для врачей. М.: Бинном, 2003. С. 440. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. *Fungal infections: Guidelines for doctors. M.: Binom*, 2003. P. 440.
7. Hoy N.Y., Leung A.K., Metelitsa A.L., Adams S. New concepts in median nail dystrophy, onychomycosis, and hand, foot, and mouth disease nail pathology. *ISRN Dermatol*. 2012; 2012: 680163. DOI: 10.5402/2012/680163.
8. Gupta A.K., Mays R.R., Versteeg S.G., Shear N.H., Piguet V. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2018; 16 (12): 929–938. DOI: 10.1080/14787210.2018.1544891.
9. Angelo T., Borghetti-Cardoso L.N., Gelfuso G.M., Taveira S.F., Gratieri T. Chemical and physical strategies in onychomycosis topical treatment: A review. *Med. Mycol*. 2017; 55 (5): 461–475.
10. Bodman MA, Krishnamurthy K. Onychomycosis. *StatPearls [Internet]*. A Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019 Jan 5.
11. Fike J.M., Kallipara R., Alkul S., Stelson C.L. Case report of onychomycosis and tinea corporis due to *Microsporum gypseum*. *J. Cutan. Med. Surg*. 2018; 22 (1): 94–96. DOI: 10.1177/1203475417724439.
12. Veiga F.F., de Castro-Hoshino L.V., Sato F., Bombassaro A., Vicente V.A., Mendes V., et al. *Fusarium oxysporum* is an onychomycosis etiopathogenic agent. *Future Microbiol*. 2018; 13: 1745–1756. DOI: 10.2217/fmb-2018-0245.
13. Subramanya S.H., Subedi S., Metok Y., Kumar A., Prakash P.Y., Nayak N. Distal and lateral subungual onychomycosis of the finger nail in a neonate: A rare case. *BMC Pediatr*. 2019; 19 (1): 168. DOI: 10.1186/s12887-019-1549-9.
14. Gruenewald K. (2001): *Theorie der medizinischen Fußbehandlung. Ein Fachbuch fuer Podologie*. Verlag Neuer Merkur, Munchen.
15. Gruenewald K. (1994): *Theorie der medizinischen Fußbehandlung. Bd. I. Verlag Neuer Merkur, Munchen*.
16. Gruenewald K. (2000): *Theorie der medizinischen Fußbehandlung. Bd. II. Verlag Neuer Merkur, Munchen*.
17. Schaffer W. (2001): *Behandlungsbedürftige Füße: Kein Fall gleicht dem anderen. Podologie*, III, 12: 11–12. Verlag Neuer Merkur, München.
18. Gruenewald K. (1994): *Theorie der medizinischen Fußbehandlung. Verlag Neuer Merkur, München*.
19. Dr. Norbert Scholz. *Lehrbuch und Bildatlas für die Podologie*, 2017.
20. Gupta AK, Stec N, Bamimore MA, Foley KA, Shear NH, Piguet V. The efficacy and safety of pulse vs. continuous therapy for dermatophyte toenail onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 580–588.
21. Baran R., Hay R.J., & Garduno J.I. (2008). Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: Part I. *Journal of Dermatological Treatment*, 19 (2), 72–81. DOI: 10.1080/09546630701243418.

Статья поступила / Received 07.09.23

Получена после рецензирования / Revised 17.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Майоров Роман Юрьевич, врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. ORCID: 0000-0003-1911-6743
Суркичин Сергей Иванович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: surkichins24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333

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

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

About authors

Mayorov Roman Yu., dermatovenereologist, postgraduate student of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0003-1911-6743
Surkichin Sergey I., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: surkichins24@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0521-0333

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Майоров Р.Ю., Суркичин С.И. Вопросы подологии: оптимизация терапии ониомикоза. *Медицинский алфавит*. 2023; (24): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-16-19>

For citation: Mayorov R. Yu., Surkichin S.I. Podology issues: Optimization of onychomycosis therapy. *Medical alphabet*. 2023; (24): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-16-19>



Микробиом кожи и возможности бактериотерапии (на примере старения кожи и атопического дерматита)

И. О. Смирнова^{1,2}, К. Д. Хажомия^{1,2}, П. Д. Пташникова¹, О. Н. Смирнова³

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

²СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В настоящее время микробное сообщество кожи рассматривают как динамическую функциональную систему, которая синергетически развивается с организмом в целом и кожей в частности, участвует в регуляции и реализации ее функций, вносит вклад в старение кожи и патогенез хронических воспалительных дерматозов. Понимание вклада дисбиоза кожи в старение кожи и патогенез хронических дерматозов послужило основанием для разработки стратегий, направленных на коррекцию микробиоты кожи, или бактериотерапии. Последняя включает использование аллогенных или аутологичных живых бактерий, а также инактивированных микроорганизмов, компонентов их клеточной стенки, сигнальных молекул и метаболитов. Последние включают в состав средств для наружного применения, в том числе дерматокосметику. Среди бактерий, которые рассматриваются в качестве потенциальных источников активных компонентов для косметических средств, особого внимания заслуживают молочнокислые бактерии. Они не только являются представителями нормальной микробиоты кожи и желудочно-кишечного тракта и продуцируют антимикробные соединения, такие как органические кислоты и бактериоцины, но и широко используются как пробиотики. В статье рассмотрены вопросы значения микробиоты кожи для осуществления ее функций в норме, в том числе в возрастном аспекте, а также перспективы применения методов бактериотерапии средствами для наружного применения, содержащими инактивированную *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* и пребиотики инулин и трегалозу, на примере атопического дерматита и возрастных изменений кожи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом кожи, бактериотерапия, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, инулин, трегалоза, атопический дерматит, старение кожи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Skin microbiome and possibilities of bacteriotherapy (on example of skin aging and atopic dermatitis)

I. O. Smirnova^{1,2}, K. D. Khazhomiya^{1,2}, P. D. Ptashnikova¹, O. N. Smirnova³

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Dermatovenerologic Dispensary, Saint Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Currently, the microbial community of the skin is considered as a dynamic functional system that develops synergistically with the body in general and the skin in particular, participates in the regulation and implementation of its functions, contributes to skin aging and the pathogenesis of chronic inflammatory dermatoses. Understanding the contribution of skin dysbiosis to skin aging and the pathogenesis of chronic dermatoses has provided the basis for the development of strategies aimed at correcting the skin microbiota, or bacteriotherapy. The latter includes the use of allogeneic or autologous living bacteria, as well as inactivated microorganisms, components of their cell wall, signaling molecules and metabolites. The latter are included in products for external use, including dermatocosmetics. Among the bacteria that are considered as potential sources of active ingredients for cosmetics, lactic acid bacteria deserve special attention. Not only are they members of the normal microbiota of the skin and gastrointestinal tract and produce antimicrobial compounds such as organic acids and bacteriocins, but they are also widely used as probiotics. The article discusses the importance of the skin microbiota for the implementation of its functions normally, including in the age aspect, as well as the prospects for using methods of bacteriotherapy with products for external use containing inactivated *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* and the prebiotics inulin and trehalose, using the example of atopic dermatitis and age-related skin changes.

KEYWORDS: skin microbiome, bacteriotherapy, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, inulin, trehalose, atopic dermatitis, skin aging.

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

Кожа представляет собой один из самых крупных органов человека [1]. Она выполняет целый ряд функций, наиболее значимой из которых является барьерно-защитная. Для ее реализации кожа формирует физический и химический барьеры, осуществляет целый ряд иммунных и нейроэндокринных функций. Предметом исследований последних лет является микробный барьер кожи, его функции и значение в патогенезе дерматозов.

Эволюция методов изучения бактерий (от бактериологического посева до ДНК- и РНК-секвенирования, метагеномного анализа и других) позволила перейти от каталогизации разнообразия микроорганизмов, населяющих кожу, к представлению о том, что они формируют динамическую функциональную систему, которая синергетически развивается с организмом в целом и кожей в частности, участвует в регуляции и реализации

ее функций, вносит вклад в старение кожи и патогенез хронических воспалительных дерматозов – акне, розацеа, псориаза и других [3–6]. А значит, микробное сообщество кожи может быть мишенью для разработки методов лечения заболеваний кожи [7].

Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных дерматозов, он поражает до 20% детского и 10% взрослого населения [9]. Патофизиология АтД сложна и многофакторна. В развитии дерматоза принимают участие генетические нарушения, дефект эпидермального барьера, изменения иммунного ответа и нарушения микробного баланса кожи [9]. Последние включают снижение разнообразия микроорганизмов кожи, носительство *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и уменьшение числа бактерий родов *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium* и типа *Proteobacteria* [10]. Считают, что нарушение микробного состава кожи поддерживает воспаление, усугубляет дефекты кожного барьера и создает предпосылки для обострений и длительного течения АтД. Поэтому разработка современных стратегий лечения заболевания включает создание способов коррекции микробного состава кожи [11–13]. Этот подход предлагают реализовать путем использования живых аллогенных и аутологичных пробиотических микроорганизмов, например *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) или *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) [14, 15], либо продуктов их метаболизма, структурных компонентов, а также инактивированных бактерий, например лактобацилл [14, 15]. Продемонстрировано, что использование средств для наружного применения, содержащих инактивированную нагреванием *Lactobacillus jonsonii* NCC 533, в течение 3 недель позволяет снизить колонизацию *S. aureus* и ассоциируется с клиническим улучшением кожного процесса (по индексу SCORAD) у больных с АтД [16].

Помимо дерматозов, изменения микробиоты наблюдаются и при возрастных изменениях кожи [17]. Изменения микробного сообщества становятся более очевидными после 50 лет. И хотя участие этих изменений в старении кожи остается нерасшифрованным, продемонстрировано, что аппликация средств с инактивированными лактобациллами сопровождается частичным восстановлением микробиоты кожи, улучшением текстуры кожи, ее гидратации, снижением выраженности пигментации и эритемы [18].

Таким образом, в последнее время в дерматологии формируется направление коррекции возрастных изменений кожи и лечения дерматозов с использованием живых или инактивированных пробиотических бактерий и их метаболитов, называемое бактериотерапией [7]. В статье рассмотрены вопросы значения микробиоты кожи для осуществления ее функций в норме, в том числе в возрастном аспекте, а также перспективы применения методов бактериотерапии средствами для наружного применения на примере АтД.

Микробиом кожи: состав и основные функции

Под термином микробиом понимают сообщество микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов), населяющих конкретную среду обитания, их генов и метаболитов [8].

Микробиом человека чрезвычайно богат: по некоторым данным, общая совокупность генов микроорганизмов, формирующих его, в сто раз больше, чем совокупность генов человека [19], и существенно отличается в разных нишах – желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, половых органах и коже. Микробиом кожи человека, в свою очередь, также характеризуется разнообразием микроорганизмов. Допускают, что гетерогенность микробного сообщества кожи может превышать таковую в желудочно-кишечном тракте [20].

В ходе секвенирования микробиома кожи взрослых здоровых людей установлено, что состав микробных сообществ в первую очередь зависит от морфофизиологических особенностей различных участков кожи. Так, вариабельность относительной численности бактериальных таксонов определяется так называемыми влажными (крупные складки, подколенные ямки и сгибательная поверхность локтевых суставов, стопы), сухими (предплечье, голень) и себорейными (волосистая часть головы, лица) зонами [21]. В себорейных зонах доминируют липофильные виды *Propionibacterium*, а на влажных участках кожного покрова – *Staphylococcus* и *Corynebacterium* [22–24]. В то же время состав грибковых сообществ схож на большей части поверхности тела с незначительными вариациями. Например, на коже туловища и конечностей преобладают грибы рода *Malassezia*, а на коже стоп также присутствуют *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Epicoccum spp.* и другие [25]. Наиболее многочисленным царством на разных участках являются бактерии, а наименьшим – грибы [26]. В отличие от бактерий и грибов, колонизация эукариотическими ДНК-вирусами имеет существенные индивидуальные различия [27], наиболее постоянными представителями микробиоты кожи среди вирусов являются бактериофаги, ассоциированные с *Propionibacterium spp.* и *Staphylococcus spp.* и регулирующие популяцию этих бактерий.

Функции микробиома кожи разнообразны и неполностью изучены. К их числу относят формирование микробного, химического, иммунного и физического барьеров, (табл. 1). При этом комменсальные микроорганизмы могут синтезировать и секретировать широкий спектр веществ, оказывающих различные регуляторные эффекты. Например, различные штаммы *S. epidermidis* могут быть источником бактериоцинов, подавляющих рост *S. aureus*, липопептидов, усиливающих экспрессию антимикробных пептидов кератиноцитами, 6-N-гидроксиаминопурина, обладающего выраженной антиоксидантной активностью, а также выделять вещества, активирующие сигнальные пути интерлейкина-1 и CD 8⁺-клетки кожи или индуцирующие толерантность иммунного ответа по отношению к комменсалам [28, 29].

Для выживания в агрессивной для микроорганизмов среде на поверхности кожи представители микробного сообщества приспособились к использованию компонентов, присутствующих в составе кожного сала, пота, роговом слое. Например, *Propionibacterium acnes* секретирует протеазы для высвобождения аргинина из белков

Таблица 1
Функции микробиоты кожи [12, 21, 28, 29]

Функции барьера	Основные пути реализации
Микробный	Конкурентная элиминация патогенов
	Продукция бактерицинов, антимикробных пептидов, ланбиотиков, факторов вирулентности, которые подавляют другие бактерии: • <i>S. epidermidis</i> → эпидермин, подавляет <i>S. aureus</i> • РСМγ, РСМδ, подавляют <i>S. aureus</i>, <i>C. acnes</i>, <i>Strept spp.</i> • сериновые протеазы ESP, ингибируют формирование биопленок <i>S. aureus</i> • <i>S. lugdunensis</i> → лунгидин, подавляет активность <i>S. aureus</i> • <i>S. hominis</i> → sh-ланбиотики, подавляет <i>S. aureus</i> • <i>S. capitis</i> → РСМγ, подавляют <i>S. aureus</i>, <i>C. acnes</i>, <i>Strept spp.</i> • <i>C. acnes</i> → кутимидин • <i>Corynebacterium</i>, подавляют <i>S. aureus</i>, <i>Strept spp.</i>
Химический	Продукция липаз
	Расщепление свободных жирных кислот
	Формирование кислой мантии • Сапоеновая кислота, контролирует микробную колонизацию • Лауриновая кислота, ингибирует G+ патогенные бактерии • Миристиновая кислота, антибактериальные эффекты • Липотейхоевая кислота, подавляет избыточную активацию провоспалительных сигнальных путей
	Стимуляция β-дефензина
Иммунный	Участие в адаптивном иммунитете • <i>S. epidermidis</i> → липопептиды, усиливают экспрессию антимикробных пептидов кератиноцитами, в том числе S100
	Участие в адаптивном иммунитете • <i>S. epidermidis</i> → активация сигнальных путей интерлейкина-1 и активация CD8⁺-клеток • Комменсальные микроорганизмы → липотейхоевая кислота, усиление продукции кателицидина мастоцитами
	Формирование толерантности по отношению к комменсальным микроорганизмам • <i>S. epidermidis</i> → аккумуляция специфичных к <i>S. epidermidis</i> регуляторных T-лимфоцитов
Физический	• Связывание арил-гидрокарбонových рецепторов (AHR), являющихся факторами транскрипции, и стимуляция пролиферации и дифференцировки кератиноцитов • Ферменты → формирование церамидов и снижение ТЭПВ
	Продукция антиоксидантов • <i>C. acnes</i> → белок ROXp с выраженной антиоксидантной активностью, защита от оксидативного стресса • <i>S. epidermidis</i> → 6-N-гидроксиаминопурин (6-HAP), защита от УФ-индуцированного канцерогенеза

рогового слоя и липазы для разрушения триглицеридов кожного сала, при этом высвобождаются свободные жирные кислоты, которые способствуют адгезии микроорганизма к коже [31]. Липиды кожного сала и рогового слоя также утилизируются коринеабактериями и грибами *Malassezia*, которые не способны производить собственные липиды, первые используют их для создания коринемиколовых кислот, которые покрывают их клеточную поверхность, вторые – в качестве источника питательных веществ [32].

Таким образом, между клетками микробиоты и клетками кожи – кератиноцитами, иммунными клетками, мастоцитами и меланоцитами – существует тесное функциональ-

ное и морфологическое взаимодействие, которое лежит в основе формирования вирусно-микробно-тканевого комплекса кожи, направленного на поддержание ее физиологических функций [30].

Микробиом кожи: возрастные изменения

Некоторые авторы считают, что различия в составе микробиоты на разных участках кожного покрова могут быть более существенными, чем различия в составе микробиоты между разными индивидуумами [17, 33]. Тем не менее каждому человеку присущи определенные особенности микробного сообщества, или так называемая индивидуальная сигнатура микробиома, которые формируются под действием комплекса экзогенных и эндогенных, включая демографические и физиологические, факторов, а также образ жизни человека [17, 33]. При этом микробиом конкретного человека характеризуется, с одной стороны, динамичностью и восприимчивостью к различным внешним и внутренним влияниям [17, 33], а с другой – стабильностью, способностью сохранять свой состав на протяжении месяцев или лет [34]. Так, в ходе исследования вариаций микробиома кожи методом 16S рРНК – генетического секвенирования установлено, что они более значимы на участках кожного покрова, подверженных воздействию факторов окружающей среды – влажности, температуры и УФ-излучения [17]. При этом в долгосрочной перспективе, при отсутствии серьезных повреждений кожи и воздействий на ее микробиом, состав микробного сообщества остается стабильным в соответствии с особенностями разных ниш кожи и при сохранении «индивидуальной сигнатуры» конкретного человека [34]. При этом в ходе анализа штаммов микроорганизмов и однонуклеотидных вариантов продемонстрировано, что индивидуумы восстанавливают и сохраняют, а не приобретают заново, основные микроорганизмы [34].

Возрастные изменения кожи и организма в целом также оказывают влияние на состав микробного сообщества кожи [17, 35–38]. Предпосылками для изучения возрастных изменений микробиома кожи стали аналогичные исследования микробиома желудочно-кишечного тракта, в ходе которых было продемонстрировано, что с возрастом состав кишечных комменсалов изменяется, а микробное разнообразие уменьшается [39, 40]. Предполагается, что изменение состава микроорганизмов кишечника в сочетании с возрастным снижением его функций сопровождается системным воспалением, хронической стимуляцией иммунной системы, а иммуностарение, в свою очередь, ведет к повышению чувствительности к инфекциям, предрасположенности к аутоиммунным и онкологическим заболеваниям [40].

В ходе ряда исследований возрастных особенностей микробиоты кожи установлено, что ее структура изменяется с возрастом, особенно после 50–55 лет, а межличностная вариативность становится более выраженной. Наиболее значимая динамика касается увеличения количества протеобактерий и относительного количества *Corynebacterium*, уменьшения количества

актинобактерий и пропионобактерий [35, 37, 38]. Хотя значение этих изменений и их влияние на процессы старения кожи остается нерасшифрованным, продемонстрировано, что аппликация крема, содержащего инактивированную *Lactobacillus plantarum* GMNL6, сопровождается частичным восстановлением микробиоты кожи, а также улучшением текстуры кожи, ее гидратации, снижением выраженности пигментации и эритемы [41].

Микробиом кожи при атопическом дерматите

Многие хронические дерматозы характеризуются изменениями микробиоты кожи или дисбиозом [42, 43]. На сегодняшний день продемонстрировано значение дисбиоза кожи, часто с нарушением соотношения комменсалов, при акне [44], себорейном дерматите [45], розацеа [46], псориазе и псориазическом артрите [47], гнездной алопеции [48].

Одним из дерматозов, которые привлекают внимание исследователей с позиций целесообразности изучения нарушений микробного сообщества кожи и возможности его коррекции, является АтД. АтД – одно из наиболее распространенных заболеваний кожи [49, 50]. В настоящее время отмечается рост заболеваемости этим дерматозом [51]. Патогенез АтД – комплексный, заболевание развивается у генетически предрасположенных лиц и характеризуется дисфункцией кожного барьера, а также иммунной дисрегуляцией [9]. Не менее значимы в патогенезе АтД и нарушения микробного баланса кожи [43]. У пациентов с АтД отмечается снижение разнообразия микробиоты кожи с уменьшением количества комменсальных бактерий родов *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium* и типа *Proteobacteria* и увеличением числа *Staphylococcus*, в первую очередь *S. aureus* [52].

Интересно, что изменения количественных и качественных показателей микробиоты кожи могут происходить до клинических проявлений АтД [53]. Предполагается, что стафилококковые комменсалы нормальной микробиоты могут модулировать резистентность кожи и предотвращать обострения АтД [54]. Кроме того, лечение топическими кортикостероидами, ингибиторами кальциневрина или эмолентами, способствуя восстановлению барьерной функции кожи, приводит к нормализации ее микробного состава [55].

Основным маркером нарушений микробного баланса кожи при АтД является обсемененность кожи *S. aureus*. Этот микроорганизм обнаруживается на пораженной коже у 70 % и на непораженной коже – у 30 % пациентов. Считают, что количество *S. aureus* коррелирует с тяжестью заболевания, может служить прогностическим фактором характера его течения и является одним из триггеров обострений [56–58]. При этом адгезии микроорганизма к коже, пораженной АтД, способствует снижение продукции антимикробных пептидов, кателицидина и β -дефензина, повышение pH кожи, снижение филаггрина и его метаболитов [52]. В свою очередь, *S. aureus* оказывает множественные провоспалительные

эффекты и еще больше нарушает функционирование кожного барьера, усиливает и поддерживает иммунное воспаление при АтД.

Бактериотерапия: основные направления на примере АтД

Понимание вклада дисбиоза кожи в старение кожи и патогенез хронических дерматозов послужило основанием для разработки стратегий, направленных на коррекцию микробиоты кожи [11–13, 28, 29, 59].

Использование антибактериальных препаратов позволяет подавить активность патогенных микроорганизмов и создать условия для восстановления популяции и активности комменсалов. Так, применение антибиотиков при АтД сопровождается снижением относительной численности *S. aureus*, увеличением разнообразия микроорганизмов, а также улучшением кожного процесса [60]. Однако длительное применение антибиотиков для лечения и профилактики заболеваний кожи нецелесообразно, поскольку может подавлять активность ее комменсалов и способствовать развитию антибиотикорезистентности микроорганизмов [61].

Другая стратегия направлена на нормализацию микробного состава кожи путем использования живых бактерий [7]. Она реализуется либо за счет колонизации кожи полезными бактериями, либо за счет продукции антимикробных пептидов и других метаболитов, подавляющих рост патогенной флоры, клетками хозяина в результате стимуляции трансплантированными бактериями [7]. Например, при АтД используют аутологичные бактериальные трансплантаты *Staphylococcus epidermidis* или *Staphylococcus hominis*, аллогенные бактериальные трансплантаты коагулазонегативных стафилококков или *Roseomonas mucosa*. Бактериотерапия пациентов с АтД с использованием живых бактерий сопровождается снижением активности заболевания и обсемененности кожи *S. aureus*.

Наконец, стимуляция активности комменсалов или клеток хозяина может быть индуцирована инактивированными микроорганизмами, компонентами их клеточной стенки, бактериоцинами, короткоцепочечными жирными кислотами, сигнальными молекулами и метаболитами нормальной флоры [11, 12, 15, 28, 29]. Инактивированные бактерии или их фрагменты и экстракты включают в состав средств для наружного применения, в том числе дерматокосметику.

Среди бактерий, которые рассматривают в качестве потенциальных источников активных компонентов для средств дерматокосметики, особого внимания заслуживают молочнокислые бактерии, которые не только являются компонентами нормальной микробиоты кожи и желудочно-кишечного тракта и продуцируют антимикробные соединения, такие как органические кислоты и бактериоцины, но и широко используются как пробиотики [63]. В ходе сравнительного исследования антибактериальной активности различных штаммов лактобацилл установлено, что наиболее высокой способностью подавлять активность *S. aureus* отличаются *Lactobacillus*

Таблица 2
Основные направления бактериотерапии [7, 11, 12, 16, 28, 29, 59]

Терапевтический подход	Микробный агент	Эффект
Трансплантация аллогенной флоры от здоровых лиц	<i>Roseomonas mucosa</i>	Снижение степени тяжести АД Стероидосберегающий эффект Уменьшение количества <i>Staphylococcus aureus</i> Улучшение кожного процесса у детей и взрослых без нежелательных явлений
	CoNS-штаммы с антимикробной активностью	Снижение кол-ва <i>S. aureus</i> в пораженной коже пациентов с АД Уменьшение тяжести проявлений заболевания в местах аппликации Улучшение кожного процесса у детей и взрослых без нежелательных явлений
Аутологичные бактериальные трансплантаты (<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus hominis</i>)	Повторное введение антимикробных штаммов <i>S. epidermidis</i> или <i>S. hominis</i>	Снижение плотности колонизации <i>S. aureus</i> у пациентов с АД
	Топический <i>S. hominis</i> A9	Подавлял продукцию токсинов <i>S. aureus</i> Существенно не улучшал тяжесть заболевания
Косметические средства для наружного применения, содержащие инактивированные бактерии, или их фрагменты, или вещества бактериального происхождения (метабиотики)	<i>Lactobacillus plantarum</i> LB 244R и LB 356R	Выраженная активность по подавлению <i>S. aureus</i>
	<i>Lactobacillus jonsonii</i> NCC 533, инактивированная	Снижение колонизации <i>S. aureus</i> Противовоспалительный эффект (по индексу SCORAD)
	<i>Lactobacillus reuteri</i> , инактивированная	Без значимых эффектов
	<i>Aguaphilus dolomite</i> , экстракт, содержащий <i>i-modulla</i>	Снижение колонизации <i>S. aureus</i> Противовоспалительный эффект Противозудный эффект
	<i>Vitreoscilla filiformis</i> , экстракт	Снижение колонизации <i>S. aureus</i> Противовоспалительный эффект (по индексу EASI)

plantarum (*L. plantarum*), а именно – штаммы LB 244R и LB 356R [63]. Следует отметить, что инактивированные *L. plantarum* или компоненты их клеточной стенки показали высокую клиническую эффективность в составе средств для наружного применения при лечении ожогов III степени [64] или хронических инфицированных язв нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом [65–67]. При этом происходило снижение бактериальной нагрузки, снижение количества бактерий, продуцирующих биопленку, ускорялось формирование грануляционной ткани и заживление кожных ран.

Интересным аспектом топического применения инактивированных бактерий является то, что их синергистами могут выступать пребиотики, в частности инулин, трегалоза, фруктоолигосахариды, маннанолигосахариды и другие [68]. Последние оказывают как самостоятельные эффекты, снижая численность популяции *S. aureus* без влияния на жизнеспособность этих микроорганизмов, так и потенцируют активность пробиотических микроорганизмов [69].

Таким образом, топическое использование пробиотических бактерий представляется перспективным для лечения дерматозов, в том числе Ат Д. При этом применение инактивированных бактерий, в частности *L. plantarum*, или компонентов их клеточной стенки может оказывать патогенетически обоснованные эффекты при данном дерматозе и представляется безопасным.

Бактериотерапия возрастных изменений кожи

Данные об эффектах топических пробиотиков в коррекции возрастных изменений кожи малочисленны. Имеются сведения, что системное применение лакто-

бацилл, в частности *L. plantarum* GMNL-6, сопровождается усилением синтеза коллагена и гидратации кожи. В то же время имеются первые публикации об аналогичных эффектах топических препаратов, содержащих инактивированные лактобактерии или фрагменты их клеточных стенок [18]. Считают, что основными молекулами, опосредующими косметически значимые эффекты молочнокислых бактерий, являются липотейхоновая кислота и пептидогликан. Так, липотейхоновая кислота лактобацилл оказывает противовоспалительное, иммунорегулирующее действие, а также регулирует активность меланоцитов [70, 71]. В ходе проспективного наблюдения за 15 пациентками, которые использовали на протяжении двух месяцев крем, содержащий инактивированную нагреванием *L. plantarum* GMNL-6, установлено восстановление разнообразия микробиоты кожи, уменьшение эритемы и пигментации кожи, ассоциированных с ее возрастными изменениями, а также улучшение текстуры кожи и снижение выраженности морщин [18]. Авторы исследования считают, что инактивированные нагреванием лактобациллы могут оказывать эффекты на нормальную микробиоту кожи, стимулировать ее активность, что, в свою очередь, сопровождается улучшением морфофункционального состояния кожи.

Биотический комплекс в наружной терапии АтД

Приведенные данные демонстрируют перспективность разработки методов бактериотерапии возрастных изменений кожи и хронических дерматозов, сопровождающихся нарушением микробиоты кожи. Причем использование инактивированных пробиотических лактобацилл представ-

ляется обоснованным и безопасным. Различные штаммы *L. plantarum*, для которых продемонстрирован широкий спектр эффектов, связанных как с подавлением патогенной флоры и стимуляцией комменсальных микроорганизмов, так и с улучшением морфофункционального состояния кожи, включаются в состав препаратов для наружного применения.

Отечественная фармацевтическая компания АО «ВЕРТЕКС» представила серию дерматокосметики LE SANTI® Microbiome Skincare, в составе которой содержится биотический комплекс из трех инактивированных бактерий – *Lactococcus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* и пребиотиков – инулина и трегалозы. Лизаты бактерий способствуют активизации естественных механизмов защиты кожи, стимулируют выработку антимикробных пептидов, обеспечивают увлажнение и снижение чувствительности кожи. Пребиотики создают условия для нормализации собственной комменсальной микробиоты кожи, что важно для поддержания ее барьерной функции, а также подавляют рост патогенной флоры. Важный аспект, который при разработке уходовой косметики подчеркнула компания – это комбинирование их в комплексе для обеспечения синергического действия в стремлении достичь наилучшего клинического эффекта.

Перспективные средства LE SANTI® оказывают позитивное влияние на состояние дерматологического здоровья пациентов и обеспечивают рядового потребителя доступными эффективными и безопасными профилактическими уходовыми средствами в терапии АТД и других дерматозов различной этиологии.

Заключение

Проведенный анализ литературы позволяет считать исследования микробиома кожи, его состава, возрастных изменений, участия в патогенезе дерматозов актуальным. Сведения, полученные в ходе таких исследований, не только позволяют расширить представления об участии дисбиоза в патогенезе дерматозов, но и заболеваний в целом, а также создают предпосылки для разработки и применения методов бактериотерапии заболеваний кожи, в том числе с использованием лактобацилл в средствах для наружного применения.

Список литературы / References

- Gallo RL. Human Skin Is the Largest Epithelial Surface for Interaction with Microbes. *J Invest Dermatol*. 2017 Jun; 137 (6): 1213–1214. DOI: 10.1016/j.jid.2016.11.045. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28395897; PMCID: PMC5814118.
- Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 12; 20 (8): 1811. DOI: 10.3390/ijms20081811. PMID: 31013709; PMCID: PMC6515324.
- Boyajian JL, Ghebretatios M, Schaly S, Islam P, Prakash S. Microbiome and Human Aging: Probiotic and Prebiotic Potentials in Longevity, Skin Health and Cellular Senescence. *Nutrients*. 2021 Dec 18; 13 (12): 4550. DOI: 10.3390/nu13124550. PMID: 34960102; PMCID: PMC8705837.
- Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jun 9; 100 (12): adv00164. DOI: 10.2340/00015555-3514. PMID: 32419029; PMCID: PMC9189751.
- Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun; 20 (3): 335–344. DOI: 10.1007/s40257-018-00417-3. PMID: 30632097; PMCID: PMC6534434.
- Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Feb; 11 (1): 1–12. DOI: 10.1007/s13555-020-00460-1. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170492; PMCID: PMC7859152.
- Ito Y, Amagai M. Controlling skin microbiome as a new bacteriotherapy for inflammatory skin diseases. *Inflamm Regen*. 2022 Sep 1; 42 (1): 26. DOI: 10.1186/s41232-022-00212-y. PMID: 36045395; PMCID: PMC9434865.
- Microbiome definition <https://www.merriam-webster.com/dictionary/microbiome>
- Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16; 22 (8): 4130. DOI: 10.3390/ijms22084130. PMID: 33923629; PMCID: PMC8074061.
- Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022 Jan; 71 (1): 31–39. DOI: 10.1016/j.allit.2021.11.001. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838450.
- Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, Shafiq F, Kotol PF, Bouslimani A, Melnik AV, Latif H, Kim JN, Lockhart A, Artis K, David G, Taylor P, Streib J, Dorrestein PC, Grier A, Gill SR, Zengler K, Hata TR, Leung DY, Gallo RL. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017 Feb 22; 9 (378): eaah4680. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680. PMID: 28228596; PMCID: PMC5600545.
- Nakatsuji T, Cheng JY, Gallo RL. Mechanisms for control of skin immune function by the microbiome. *Curr Opin Immunol*. 2021 Oct; 72: 324–330.
- Hendricks AJ, Mills BW, Shi VY. Skin bacterial transplant in atopic dermatitis: Knowns, unknowns and emerging trends. *J Dermatol Sci*. 2019 Aug; 95 (2): 56–61. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.07.001. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31395434.
- Араатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метаболиты в коррекции микробиологических нарушений кишечника. Медицинский совет. 2015; (13): 94–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2015-13-94-99>
- Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the correction of microecological disorders of the intestine. *Medical Council*. 2015; (13): 94–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2015-13-94-99>
- Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013 Apr 12; 24. DOI: 10.3402/mehd.v24i02.20399. PMID: 23990841; PMCID: PMC3747726.
- Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddad CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017 Jul 3; 10: 249–257. DOI: 10.2147/CCID.S135529. PMID: 28721083; PMCID: PMC5501445.
- Dimitriu PA, Iker B, Malik K, Leung H, Mohn WW, Hillebrand GG. New insights into the intrinsic and extrinsic factors that shape the human skin microbiome. *mBio*. 2019; 10 (4): e00839–19. DOI: 10.1128/mBio.00839–19.
- Tsai WH, Chou CH, Chiang YJ, Lin CG, Lee CH. Regulatory effects of *Lactobacillus plantarum*-GMNL6 on human skin health by improving skin microbiome. *Int J Med Sci*. 2021 Jan 1; 18 (5): 1114–1120. DOI: 10.7150/ijms.51545. PMID: 33526970; PMCID: PMC7847631.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19; 14 (8): e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533. PMID: 27541692; PMCID: PMC4991899.
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, NISC Comparative Sequencing Program; Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009 May 29; 324 (5931): 1190–2. DOI: 10.1126/science.1171700. PMID: 19478181; PMCID: PMC2805064.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Mar; 16 (3): 143–155. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29332945.
- Costello E.K. et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009; 326, 1694–1697 (2009).
- Grice E.A. & Segre J.A. The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol*. 9, 244–253 (2011).
- Grice E.A. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 324, 1190–1192 (2009).
- Findley K. et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 498, 367–370 (2013).
- Oh J. et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 514, 59–64 (2014).
- Hannigan G.D. et al. The human skin doublestranded dna virome: Topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *mBio*. 6, e01578–15 (2015).
- Nakatsuji T, Cheng JY, Gallo RL. Mechanisms for control of skin immune function by the microbiome. *Curr Opin Immunol*. 2021 Oct; 72: 324–330.
- Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, Cheng JY, Shafiq F, Butcher AM, Salem SS, Brinton SL, Rudman Spergel AK, Johnson K, Jepson B, Calatoni A, David G, Ramirez-Gama M, Taylor P, Leung DYM, Gallo RL. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med*. 2021 Apr; 27 (4): 700–709. DOI: 10.1038/s41591-021-01256-2. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33619370; PMCID: PMC8052297.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Mar; 16 (3): 143–155. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29332945.
- Gribbon E.M., Cunliffe W.J. & Holland K.T. Interaction of *Propionibacterium acnes* with skin lipids in vitro. *J. General Microbiol*. 139, 1745–1751 (1993).
- Wu G. et al. Genus-wide comparative genomics of *Malassezia delnateae* its phylogeny, physiology, and niche adaptation on human skin. *PLoS Genet*. 11, e1005614 (2015).
- Boxberger M, Cenizo V, Cassir N, La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome*. 2021 May 30; 9 (1): 125.
- Oh J, Byrd AL, Park M; NISC Comparative Sequencing Program; Kong HH, Segre JA. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*. 2016 May 5; 165 (4): 854–66.
- Somboonna N, Wilantho A, Srisuttayakorn C, Assawamakin A, Tongsimma S. Bacterial communities on facial skin of teenage and elderly Thai females. *Arch Microbiol*. 2017; 199: 1035–1042. DOI: 10.1007/s00203-017-1375-0.

36. Shibagaki N, Suda W, Clavaud C, Bastien P, Takayasu L, Ilioka E, et al. Aging-related changes in the diversity of women's skin microbiomes associated with oral bacteria. *Scientific Rep.* 2017; 7 Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-10834-9> [cited 2019 Jan 8].
37. Jugé R, Rouaud-Tinguely P, Bruneau T, Servaes K, Grimaldi C, Roth M-P, et al. Shift in skin microbiota of Western European women across aging. *J Appl Microbiol.* 2018; 125: 907–916. DOI: 10.1111/jam.13929.
38. Prohic A, Simic D, Sadikovic TJ, Krupalić-Fazlić M. Distribution of *Malassezia* species on healthy human skin in Bosnia and Herzegovina: Correlation with body part, age and gender. *Iran J Microbiol.* 2014; 6: 253–262.
39. Bosco N., Noti M. The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes Immun.* 22, 289–303 (2021).
40. Roggonaud E., Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of 'healthy' aging of elderly people. *Immun Ageing* 18, 2 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00213-w>
41. Tsai WH, Chou CH, Chiang YJ, Lin CG, Lee CH. Regulatory effects of *Lactobacillus plantarum*-GMN16 on human skin health by improving skin microbiome. *Int J Med Sci.* 2021 Jan 1; 18 (5): 1114–1120. DOI: 10.7150/ijms.51545. PMID: 33526970; PMCID: PMC7847631.
42. Iebba V. et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* 39, 1–12 (2016).
43. Carmona-Cruz S, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de-Ocariz M. The Human Skin Microbiome in Selected Cutaneous Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Mar 7; 12:834135. DOI: 10.3389/fcimb.2022.834135. PMID: 35321316; PMCID: PMC8936186.
44. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Jun; 20 (3): 335–344. DOI: 10.1007/s40257-018-00417-3. PMID: 30632097; PMCID: PMC6534434.
45. Park T., Kim H.J., Myeong N.R., Lee H.G., Kwack I., Lee J., et al. (2017). Collapse of Human Scalp Microbiome Network in Dandruff and Seborrheic Dermatitis. *Exp. Dermatol.* 26 (9), 835–838. DOI: 10.1111/exd.13293.
46. Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Feb; 11 (1): 1–12. DOI: 10.1007/s13555-020-00460-1. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170492; PMCID: PMC7859152.
47. Olejniczak-Staruch I, Ciałyńska M, Sobolewska-Szychny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 13; 22 (8): 3998. DOI: 10.3390/ijms22083998. PMID: 33924414; PMCID: PMC8069836.
48. Colucci R, Moretti S. (2021). Implication of Human Bacterial Gut Microbiota on Immune-Mediated and Autoimmune Dermatological Diseases and Their Comorbidities: A Narrative Review. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)* 11 (2), 363–384. DOI: 10.1007/s13555-021-00485-0.
49. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020. Vol. 100, No. 12. <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>
50. Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018. Vol. 36, No. 5. P. 595–605. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.007>.
51. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A., ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol. Immunopathol.* 2013; 41: 73–85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
52. Poller AS, Song HH, Seed P, Naik S, Scharshmidt TC, Gallo RL, Luger T, Irvine AD. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan; 143 (1): 26–35. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.015. Epub 2018 Nov 23. Erratum in *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Apr; 143 (4): 1660. PMID: 30476499; PMCID: PMC7163929.
53. Meylan P., Lang C., Mermoud S., Johannsen A., Norrenberg S., Hohl D., Vial Y., Prod'homme G., Greub G., Kyriakou M., et al. Skin Colonization by *Staphylococcus aureus* Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137: 2497–2504. DOI: 10.1016/j.jid.2017.07.834.
54. Kennedy E.A., Connolly J., Hourihane J.O., Fallon P.G., McLean W.H.I., Murray D., Jo J.H., Segre J.A., Kong H.H., Irvine A.D. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 166–172. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.
55. Seite S., Flores G.E., Henley J.B., Martin R., Zelenkova H., Aguilar L., Fierer N. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J. Drugs Dermatol.* 2014; 13: 1365–1372.
56. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2022 Jan; 71 (1): 31–39. DOI: 10.1016/j.allf.2021.11.001. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838450.
57. Neumann AU, et al. Microbiome correlates of success of treatment of atopic dermatitis with the JAK/SYK inhibitor ASN002. *Allergy* 2019.
58. Toffe JE, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016.
59. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, Shafiq F, Kotol PF, Bouslimani A, Melnik AV, Latif H, Kim JN, Lockhart A, Artis K, David G, Taylor P, Streib J, Dorrestein PC, Grier A, Gill SR, Zengler K, Hata TR, Leung DY, Gallo RL. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017 Feb 22; 9 (378): e046480. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680. PMID: 28228596; PMCID: PMC5600545.
60. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Akiyama H., Kaplan D.H., et al. (2015). Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity* 42 (4), 756–766. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
61. Khadka VD, Key FM, Romo-González C, Martínez-Gayosso A, Campos-Cabrera BL, Gerónimo-Gallegos A, Lynn TC, Durán-McKinster C, Coria-Jiménez R, Lieberman TD, García-Romero MT. The Skin Microbiome of Patients With Atopic Dermatitis Normalizes Gradually During Treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Sep 24; 11: 720674. DOI: 10.3389/fcimb.2021.720674. PMID: 34631601; PMCID: PMC8498027.
62. Shenderov BA. Metabiotics: Novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis.* 2013 Apr 12; 24. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399. PMID: 23990841; PMCID: PMC3747726.
63. Christensen IB, Vedel C, Clausen ML, Kjærulf S, Agner T, Nielsen DS. Targeted Screening of Lactic Acid Bacteria with Antibacterial Activity Toward *Staphylococcus aureus* Clonal Complex Type 1 Associated With Atopic Dermatitis. *Front Microbiol.* 2021 Sep 17; 12: 733847. DOI: 10.3389/fmicb.2021.733847. PMID: 34603263; PMCID: PMC8486014.
64. Peral MC, Martínez MA, Valdez JC. Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. *Int Wound J.* 2009 Feb; 6 (1): 73–81. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00577.x. PMID: 19291120; PMCID: PMC7951207.
65. Peral MC, Rachid MM, Gobatto NM, Huaman Martínez MA, Valdez JC. Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic infected leg ulcers treated with *Lactobacillus plantarum*. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Mar; 16 (3): 281–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02793.x. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19519855.
66. Mohtashami M, Mohamadi M, Azimi-Nezhad M, Saeidi J, Nia FF, Ghasemi A. *Lactobacillus bulgaricus* and *Lactobacillus plantarum* improve diabetic wound healing through modulating inflammatory factors. *Biotechnol Appl Biochem.* 2021 Dec; 68 (6): 1421–1431. DOI: 10.1002/bab.2064. Epub 2020 Nov 17.
67. Ong JS, Taylor TD, Yong CC, Khoo BY, Sasidharan S, Choi SB, Ohno H, Liong MT. *Lactobacillus plantarum* USM8613 Aids in Wound Healing and Suppresses *Staphylococcus aureus* Infection at Wound Sites. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020 Mar; 12 (1): 125–137. DOI: 10.1007/s12602-018-9505-9. PMID: 30659503.
68. Di Lodovico S, Gaspari F, Di Campi E, Di Fermo P, D'Ercole S, Cellini L, Di Giulio M. Prebiotic Combinations Effects on the Colonization of *Staphylococcal* Skin Strains. *Microorganisms.* 2020 Dec 24; 9 (1): 37. DOI: 10.3390/microorganisms9010037. PMID: 33374268; PMCID: PMC7824076.
69. Bustamante M, Oomah BD, Oliveira WP, Burgos-Díaz C, Rubilar M, Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia Microbiol (Praha).* 2020 Apr; 65 (2): 245–264. DOI: 10.1007/s12223-019-00759-3. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31773556; PMCID: PMC7090755.
70. Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, Wu TR, Lai WF, Lu CC, Lai HC. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal.* 2019; 27 (3): 615–622.
71. Liu WS, Kuan YD, Chiu KH, Wang WK, Chang FH, Liu CH, Lee CH. The extract of *Rhodobacter sphaeroides* inhibits melanogenesis through the MEK/ERK signaling pathway. *Mar Drugs.* 2013; 11 (6): 1899–1908.

Статья поступила / Received 16.09.23

Получена после рецензирования / Revised 19.09.23

Принята в печать / Accepted 23.09.23

Сведения об авторах

Смирнова Ирина Олеговна, д.м.н., проф., проф. кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹, врач-дерматовенеролог городского центра дерматологии и венерологии². E-mail: driosmirnova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8584-615x

Хажомия Кристина Девиевна, клинический ординатор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹. ORCID: 0000-0002-2997-6109

Пташников Полина Дмитриевна, студент¹. ORCID: 0000-0003-4699-1746

Смирнова Ольга Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии³. ORCID: 0000-0002-1045-9689

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

²СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Смирнова Ирина Олеговна. E-mail: driosmirnova@yandex.ru

About authors

Smirnova Irina O., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology¹, dermatovenereologist at the City Centre of Dermatology and Venereology². E-mail: driosmirnova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8584-615x

Khazhomiya Kristina D., clinical resident of Dept of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology¹. ORCID: 0000-0002-2997-6109

Plashnikova Polina D., student¹. ORCID: 0000-0003-4699-1746

Smirnova Olga N., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology³. ORCID: 0000-0002-1045-9689

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Dermatovenereologic Dispensary, Saint Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Smirnova Irina O. E-mail: driosmirnova@yandex.ru

Для цитирования: Смирнова И.О., Хажомия К.Д., Пташников П.Д., Смирнова О.Н. Микробиом кожи и возможности бактериотерапии (на примере старения кожи и атопического дерматита). *Медицинский алфавит.* 2023; (24): 20–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-20-26>

For citation: Smirnova I.O., Khazhomiya K.D., Ptashnikova P.D., Smirnova O.N. Skin microbiome and possibilities of bacteriotherapy (on example of skin aging and atopic dermatitis). *Medical alphabet.* 2023; (24): 20–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-20-26>



Эффективность терапии больных псориазом с тревожностью и депрессией ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом

И. С. Владимирова^{1,2,3}, Л. С. Круглова⁴, О. В. Свиридов¹, М. А. Самушия⁴

¹СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

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

РЕЗЮМЕ

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное системное заболевание, которое тесно связано с коморбидной депрессией и тревожными расстройствами. Сегодня новое направление терапии представлено биологической терапией. Одним из эффективных и безопасных препаратов является ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб.

Цель исследования. Изучение эффективности терапии ингибитором интерлейкина-23 (гуселькумабом) и динамики показателей симптомов тревожности и депрессии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование 25 пациентов с диагнозом «распространенный вульгарный псориаз». Исходные показатели оценивали по индексам PASI, BSA, sPGA, DLQI, ВАШ (шкала зуда). Показатели тревожности и депрессии оценивали по шкалам HADS и GAD-7. Все пациенты получали лечение гуселькумабом по стандартной схеме. Оценку эффективности терапии осуществляли по динамике показателей PASI, BSA, sPGA, DLQI, ВАШ, HADS, GAD-7 через 12 недель терапии ингибитором интерлейкина-23 (гуселькумабом).

Результаты. Биологическая терапия гуселькумабом привела к значительному снижению всех показателей через 12 недель для каждого пациента ($p < 0,0001$). Только улучшение PASI значимо коррелировало с более низкими показателями депрессии и тревоги ($p < 0,0050$), тогда как снижение DLQI не коррелировало ($p > 0,9550$).

Заключение: биологическая терапия ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом высокоэффективна как для снижения тяжести заболевания, так и облегчения симптомов депрессии и тревоги при псориазе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, тревожность, депрессия, гуселькумаб, ингибитор ИЛ-23, клиническая эффективность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of treatment of patients with psoriasis with anxiety and depression with interleukin-23 inhibitor guselkumab

I. S. Vladimirova^{1,2,3}, L. S. Kruglova⁴, O. V. Sviridov¹, M. A. Samushiya⁴

¹Dermatovenerologic Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁴Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Psoriasis is a chronic immune-mediated systemic disease that is closely associated with comorbid depression and anxiety disorders. Today, a new direction of therapy is represented by biological therapy. One of the effective and safe drugs is the IL-23 inhibitor guselkumab.

Purpose of the study. To study the effectiveness of therapy with the interleukin-23 inhibitor (guselkumab) and the dynamics of indicators of symptoms of anxiety and depression in patients with moderate and severe psoriasis.

Material and methods. A retrospective study of 25 patients diagnosed with widespread vulgar psoriasis was conducted. Initial indicators were assessed using the PASI, BSA, sPGA, DLQI, and VAS (itching scale) indices. Anxiety and depression scores were assessed using the HADS and GAD-7 scales. All patients received treatment with guselkumab according to the standard regimen. The effectiveness of therapy was assessed by the dynamics of PASI, BSA, sPGA, DLQI, VAS, HADS, GAD-7 indicators after 12 weeks of therapy with the interleukin-23 inhibitor (guselkumab).

Results. Biological therapy with guselkumab resulted in significant reductions in all parameters at 12 weeks for each patient ($p < 0,0001$). Only improvement in PASI was significantly correlated with lower depression and anxiety scores ($p < 0,0050$), whereas decrease in DLQI was not ($p > 0,9550$).

Conclusions. Biological therapy with the interleukin-23 inhibitor guselkumab is highly effective in both reducing disease severity and alleviating symptoms of depression and anxiety in psoriasis.

KEYWORDS: psoriasis, anxiety, depression, guselkumab, IL-23 inhibitor, clinical effectiveness.

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

Псориаз – это распространенное хроническое ауто-иммунное заболевание кожи, которым, по оценкам, страдает 2% населения мира [1]. Современное понимание псориаза эволюционировало от простого кожного заболе-

вания до мультифакториального системного заболевания. Согласно исследованиям, больные псориазом могут легко подвергаться стигматизации и избегать социального взаимодействия из-за своей внешности [2–4]. Таким образом,

псориаз также классифицируется как тип психосоматического заболевания, тесно связанного с сопутствующими психическими заболеваниями, такими как депрессия [5, 6]. В настоящее время считается доказанным существование общих для депрессии и псориаза кластеров генетического риска, при этом манифестация одного из них может оказать влияние на реализацию другого. Такой механизм получил название генетической коморбидности. Тревога и депрессия у больных псориазом встречаются весьма часто. Депрессия тесно связана с повышением смертности, ухудшением функционального состояния, большим стажем курения и злоупотребления алкоголем. При сочетании псориаза и сердечно-сосудистой коморбидности частота тяжести депрессии возрастает. Отмечена связь депрессии у больных псориазом с плохим прогнозом. У больных псориазом депрессия ассоциирована с историей кардиоваскулярных заболеваний [7].

Псориаз – воспалительное иммуноопосредованное заболевание, которое часто связано с сопутствующими психологическими заболеваниями, такими как депрессия. Стигматизация, которую пациенты испытывают из-за внешнего вида своей кожи, может способствовать высокому психосоциальному бремени псориаза. Однако появляются новые доказательства того, что перекрывающиеся биологические механизмы в значительной степени ответственны за тесное взаимодействие между псориазом и депрессией. Известно, что при псориазе наблюдается сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкины (ИЛ)-6, ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-17. Также было замечено, что TNF- α активизирует ось гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы, приводя к истощению запасов триптофана, последующему снижению уровня серотонина (5-НТ) и возникновению депрессивного расстройства [8]. Кроме того, в сыворотке пациентов с депрессией обнаруживаются повышенные уровни TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23 [9]. Значимый прогресс в лечении псориаза достигнут применением белков, воздействующих на определенные компоненты патофизиологического каскада при псориазе [10–12]. В зависимости от их молекулярных мишеней, они делятся на ингибиторы ФНО- α , ИЛ-23 и антагонисты ИЛ-17. Проведенное исследование направлено на определение эффективности биологических агентов в отношении снижения как тяжести псориаза, так и психологического бремени, оцениваемого по специальным шкалам депрессии и тревоги.

Цель исследования

Учитывая актуальность данной проблемы, целью исследования стало изучение показателей тревожных и депрессивных расстройств у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и их динамику на фоне лечения гуселькумабом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 25 пациентов с распространенным бляшечным псориазом. Критериями включения в исследование были: PASI более 12 баллов, поражение более 10% поверхности тела (Body Surface Area,

BSA) и оценка изменений кожи врачом (static Physician Global Assessment, sPGA) более 3 баллов, возраст от 18 лет. Всем пациентам выполнялось стандартное физикальное обследование, изучали демографические характеристики, антропометрические данные, сопутствующие заболевания, время с момента постановки диагноза, предшествующую терапию, дерматологический индекс качества жизни – ДИКЖ (DLQI), оценку интенсивности зуда пациентом по ВАШ (визуальная аналоговая шкала).

Для диагностики тревожности и депрессии у больных псориазом были использованы две диагностические шкалы: Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и шкала GAD-7 (шкала генерализованного тревожного расстройства ГТР-7). Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии была разработана более 35 лет назад для оценки тревожности и депрессии в условиях общемедицинской практики. Шкала признана надежным инструментом, позволяющим выявлять эмоциональные расстройства у находящихся под наблюдением пациентов. Несомненными достоинствами опросника являются простота, скорость и удобство использования. Стационарная шкала тревоги и депрессии (HADS) включает семь пунктов, связанных с депрессией (HADS-D), и семь пунктов, связанных с тревогой (HADS-T); общий диапазон баллов для каждого из них составляет 0–21, а балл 8 и выше указывает на тревогу или депрессию. Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой подшкале («Д» и «Т») в отдельности: 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога / депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога / депрессия. Заполнение опросника занимает не более 5 минут [13]. Шкала GAD-7 (ГТР-7) – личностный опросник для оценки уровня тревожности и скрининга генерализованного тревожного расстройства (ГТР). Дополнительно может применяться для скрининга панического расстройства, социофобии и посттравматического стрессового расстройства. Шкала представляет собой тест из семи вопросов, на каждый из которых предлагается четыре варианта ответа. За каждый ответ начисляется определенное количество баллов, на основании суммы которых делается вывод об уровне тревожности, наличии симптомов ГТР и других тревожных расстройств. Отвечать необходимо основываясь на своих ощущениях в течение последних 14 дней. Интерпретация данных анкетирования: 0–4 балла – минимальный уровень тревожности, 5–9 баллов – умеренный уровень тревожности, 10–14 баллов – средний уровень тревожности, 15–21 балл – высокий уровень тревожности [14].

У пациентов с псориазом оценивали пол, возраст, продолжительность заболевания на предмет влияния на тревожность и депрессию.

Обследование больных проводилось до начала и после 12 недель терапии ингибитором интерлейкина-23 (гуселькумабом). Ранее все пациенты были бионаивными и не получали лечения препаратами ГИБТТ. Также все пациенты не получали терапию психотропными препаратами ни до, ни во время терапии гуселькумабом.

Таблица 1
Антропометрические и клинические показатели у пациентов группы наблюдения до лечения

Характеристики	Группа наблюдения	
	Абс. число	Процент
Число пациентов, <i>n</i>	25	100
Мужчины, <i>n</i> , %	15	60
Женщины, <i>n</i> , %	10	40
Возраст, лет	Минимальное и максимальное значение 20–60	Медиана и нижний и верхний квартили 41 [35,00; 47,00]
Длительность течения псориаза (до 2023 года), лет	1–44	18 [10,00; 21,00]
Дебют (начало) псориаза, лет	2–46	29 [18,00; 30,00]
Индекс массы тела (ИМТ), кг	16,7–35,7	27,8 [24,6; 30,3]
PASI, баллов	18–55	29,7 [24,3; 41,7]
BSA, %	12–81	40,5 [28,0; 64,0]
sPGA (0–5 баллов), %	3–4	3,0 [3,0; 4,0]
3 балла	16	64%
4 балла	9	36%
ВАШ	2,5–10	8,0 [5,0; 8,0]
ДИКЖ (DLQI)	7–30	14,0 [12,0; 18,0]
HADS (T)	1–16	8,0 [4,0; 12,0]
HADS (D)	2–13	5,0 [4,0; 11,0]
GAD-7	1–21	7,0 [2,0; 15,0]

Таблица 2
Коморбидности у пациентов группы наблюдения

	Группа наблюдения	
	Абс. число	Процент
Число пациентов, <i>n</i>	25	100
Ожирение, <i>n</i> , %	18	72
Псориатический артрит, <i>n</i> , %	13	52
Сердечно-сосудистые заболевания, <i>n</i> , %	10	40
Сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> , %	3	12

Таблица 3
Тревожность и депрессия у пациентов группы наблюдения по шкалам HADS, GAD-7

	Группа наблюдения	
	Абс. число	Процент
Число пациентов, <i>n</i>	25	100
Тревожность, HADS-T, <i>n</i> , %	15	60
Депрессия, HADS-D, <i>n</i> , %	9	36
Тревожность, GAD-7, %	23	92
Отсутствие тревожности (0 баллов), <i>n</i> , %	2	8
Минимальный уровень тревожности (0–4 балла), <i>n</i> , %	7	28
Умеренный уровень тревожности (5–9 баллов), <i>n</i> , %	3	12
Средний уровень тревожности (10–14 баллов), <i>n</i> , %	6	24
Высокий уровень тревожности (15–21 балл), <i>n</i> , %	7	28

Оценка эффективности терапии осуществлялась по динамике показателей PASI, BSA, sPGA, ДИКЖ, шкале ВАШ, HADS и GAD-7.

Обработку данных проводили с использованием стандартных методов статистического анализа, рекомендованных для медико-биологических исследований.

Для статического анализа данных проводили изучение соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения. Ввиду небольшого объема группы наблюдения для описания количественных переменных в качестве меры центральной тенденции использовали медианы (Me), в качестве меры изменчивости – нижний и верхний квартили (Q1 и Q3); сравнительный анализ проводился с использованием непараметрических критериев – Манна – Уитни (при сравнениях в двух независимых группах), Уилкоксона (при сравнении двух зависимых переменных). Корреляционный анализ по Спирмену использовали для оценки взаимосвязи между псориатическими индексами и показателями длительности псориаза. Статистический анализ проводился в программной среде Statistica 10. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе пациентов было 15 (60%) мужчин и 10 (40%) женщин, возраст варьировал от 20 до 60 лет, в среднем – 41 (35,00; 47,00) год, возраст дебюта псориаза – от 2 лет до 44 лет, в среднем 18 (10,00; 21,00) лет, т.е. манифестация псориаза преобладала у лиц молодого возраста, длительность заболевания варьировала от 1 года до 44 лет.

Основные клиничко-анамнестические характеристики пациентов представлены в *таблице 1*.

Ожирение было диагностировано у 18 (72%) пациентов, индекс массы тела у пациентов с ожирением был в диапазоне от 30,3 до 35,7. Самый низкий балл до лечения гуселькумабом по индексу PASI составил 18, самый высокий достигал 55 баллов, что говорит о тяжести клинических проявлений псориаза. Однако баллы DLQI варьировались от 7 до 30, оценка интенсивности зуда пациентом по шкале ВАШ составила от 2,5 до максимального значения 10,0. Псориатический артрит диагностирован у 13 (52%), сердечно-сосудистые заболевания – у 10 (40%), сахарный диабет – у 3 (12%) пациентов (*табл. 2*).

Тревожность наблюдалась у 15 (60%) пациентов с псориазом, депрессия присутствовала у 9 (36%) больных псориазом, об отсутствии депрессивных симптомов по шкале HADS-T/D заявили 16 (64%) пациентов. По шкале тревожности GAD-7 об отсутствии тревоги заявили 2 (8%) пациента, тревожность наблюдалась у 23 (92%) пациентов: минимальный уровень тревожности – у 7 (28%), умеренный уровень тревожности – у 3 (12%), средний уровень тревожности – у 6 (24%) и высокий уровень тревожности – у 7 (28%) (*табл. 3*).

Уровень тревоги по шкале GAD-7 ($p = 0,840$) и HADS-T ($p = 0,240$) был проанализирован с помощью критерия U-теста Манна – Уитни у мужчин и женщин: в результате мы не получили статистически значимой разницы показателей тревоги у мужчин в отличие от женщин.

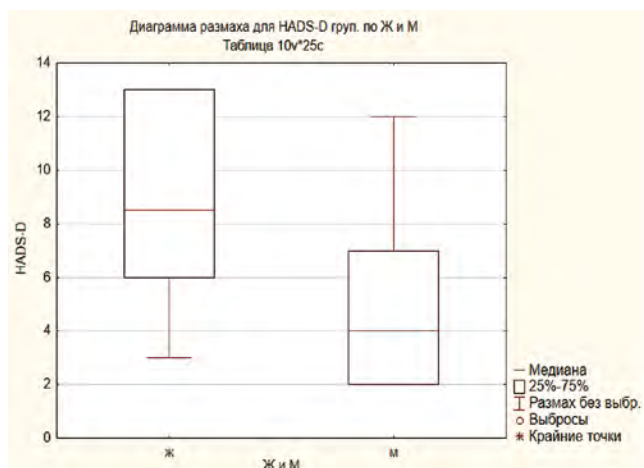


Рисунок 1. Распределение баллов депрессии в зависимости от пола у пациентов с псориазом.

Однако депрессивные симптомы достоверно чаще встречались у пациенток женского пола. Уровень депрессии по HADS-D был проанализирован у мужчин и женщин с помощью критерия U-теста Манна – Уитни ($p = 0,028$; $< 0,050$). Распределение показателей депрессии статистически значимо показывает более высокие значения у женщин по сравнению с мужчинами, что может свидетельствовать о том, что женщины больше подвержены депрессии при псориазе (рис. 1).

С помощью метода ранговой корреляции Спирмена был проведен анализ между длительностью псориаза и показателями депрессии по шкале HADS-D ($r = -0,230$; $p = 0,250$) и тревоги по шкале HADS-T ($r = -0,240$; $p = 0,200$). При использовании этого метода мы не выявили статистически значимой связи между длительностью заболевания и показателями тревоги или депрессии (рис. 2).

Также с помощью метода ранговой корреляции Спирмена был проведен анализ между показателями качества жизни по шкале ДИКЖ и показателями тревожности по шкале GAD-7 ($r = 0,240$; $p = 0,230$). Показатели тревожности по шкале GAD-7 были высокими, а по шкале ДИКЖ показатели не превышали нормальные значения и не показывали уровень тревоги. В результате не было выявлено статистически значимой связи между шкалами

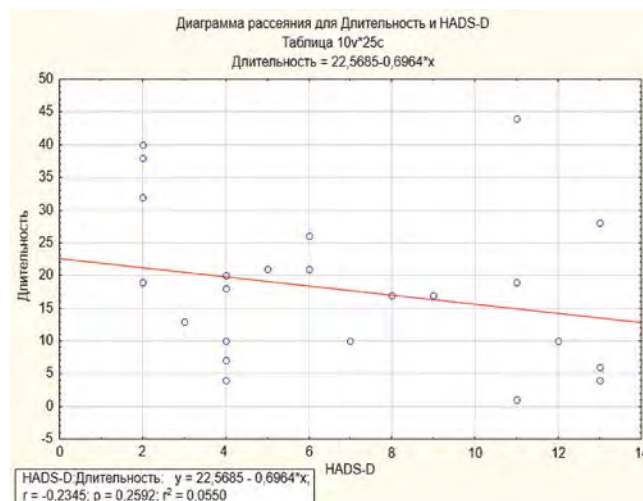


Рисунок 2. Длительность псориаза и показатели тревоги и депрессии.

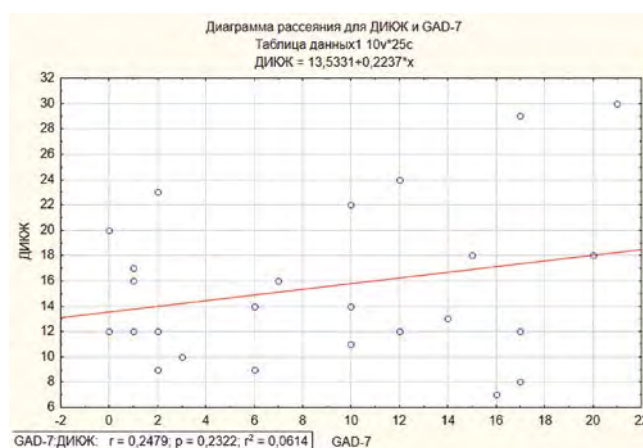


Рисунок 3. Показатели качества жизни по индексу ДИКЖ и показатели тревожности по шкале GAD-7.

ДИКЖ и GAD-7, что может свидетельствовать о том, что ДИКЖ недостаточен для оценки показателей психологического состояния пациента (рис. 3).

Через 12 недель проводимой терапии гуселькумабом интервалы были достоверно значимо снижены от 0,0 до 2,7 по индексу PASI, по индексу BSA – от 0 до 5, по индексу sPGA – от 0 до 1, по шкале интенсивности зуда ВАШ – от 0 до 4, по индексу DLQI – от 0 до 9 (табл. 4–7).

Таблица 4
Анализ динамики по индексу PASI

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
30 (n = 25)	24-42	0 (n = 25)	0-0	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 6
Анализ динамики по шкале зуда ВАШ

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
8 (n = 25)	5-8	1 (n = 25)	0-1	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 5
Анализ динамики по индексу BSA

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
40 (n = 25)	28-64	0 (n = 25)	0-0	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 7
Анализ динамики по индексу DLQI

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
14 (n = 25)	12-18	3 (n = 25)	1-5	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 8
Анализ динамики по шкале HADS-T

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
8 (n = 25)	4-12	2 (n = 25)	0-2	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 9
Анализ динамики по шкале HADS-D

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
5 (n = 25)	4-11	2 (n = 25)	0-4	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 10
Анализ динамики по шкале GAD-7

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
7 (n = 25)	2-15	0 (n = 25)	0-3	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

В процессе анализа по индексу PASI отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

Анализ показал, что по индексу BSA отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

Проведенный анализ показал, что по шкале интенсивности зуда ВАШ отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

В процессе анализа по шкале ДИКЖ отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

Кроме того, мы наблюдали статистически значимую связь между более высокими показателями индекса PASI,

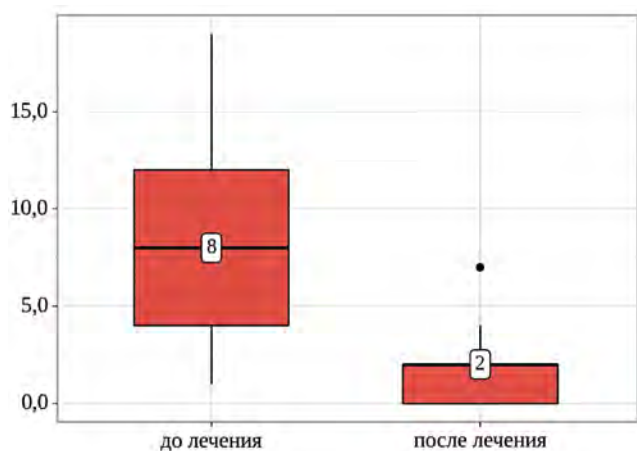


Рисунок 4. Анализ динамики по шкале HADS-T.

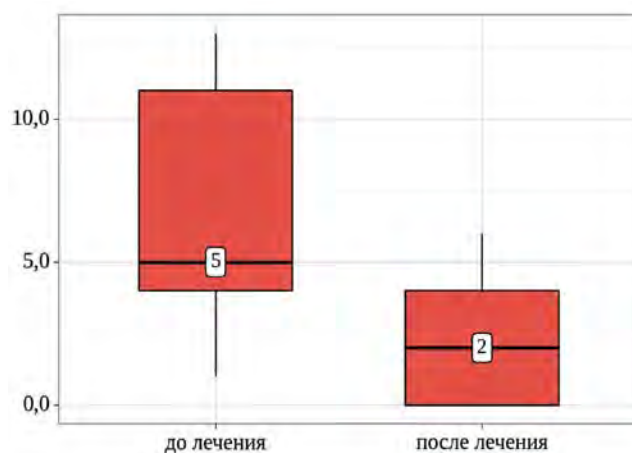


Рисунок 5. Анализ динамики по шкале HADS-D.

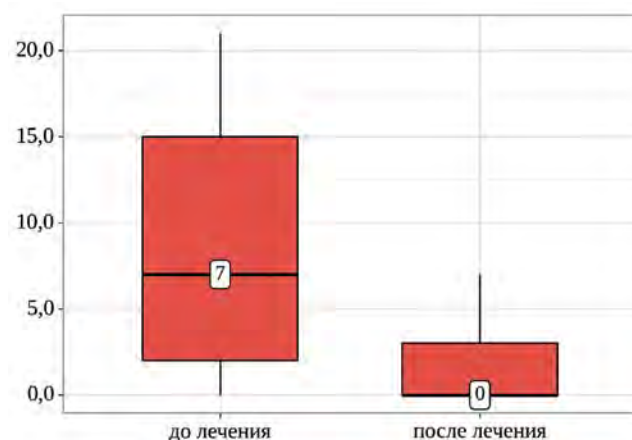


Рисунок 6. Анализ динамики по шкале GAD-7.

тяжестью депрессии ($p < 0,001$) и выраженностью тревожности ($p < 0,001$). Через 12 недель терапии гуселькумабом после достижения индекса PASI 100 показатели депрессии отсутствовали, уровень тревожности достиг минимальных значений по всем используемым шкалам ($p < 0,001$) (табл. 8–10; рис. 4–6).

Проведенный анализ показал, что у пациентов с псориазом по шкале HADS-T до и после лечения гуселькумабом отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

В процессе анализа у пациентов с псориазом по шкале HADS-D до и после лечения отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

В процессе анализа у пациентов с псориазом по шкале GAD-7 до и после лечения гуселькумабом отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

Для всех вышеперечисленных параметров исследования у больных псориазом мы получили высокую статистическую значимость разницы между исходным уровнем и после терапии гуселькумабом по индексам PASI, BSA, PGA ($p < 0,001$). Получено достоверно значимое снижение баллов по индексу PASI на фоне терапии гуселькумабом у всех пациентов независимо от пола,

возраста, длительности псориаза, наличия коморбидного ожирения, псориатического артрита, сердечно-сосудистых заболеваний и психических расстройств. Все пациенты с «суперответом» достигли полного очищения кожи PASI 100 к 12-й неделе терапии. Изменение показателей индекса PASI привело к статистически значимому улучшению показателей качества жизни по шкале ДИКЖ ($p < 0,001$). Показатели депрессии по шкале HADS-D отсутствовали у всех исследуемых пациентов, симптомы тревожности достигли минимальных значений без дополнительного назначения системных антидепрессантов (табл. 11).

Обсуждение

Потенциальная связь между псориазом, тревогой и депрессией сегодня не вызывает сомнений [15]. Одним из факторов, способствующих их формированию, является общность звеньев патогенеза дерматоза и коморбидных психических расстройств, особенно аффективной патологии [16]. На сегодняшний день накоплено достаточно данных, доказывающих, что псориаз, формируя стигму и другие социальные ограничения, может значимо повышать риски развития клинической тревоги и депрессии, которые, в свою очередь, усугубляют течение этого дерматоза, что приводит к образованию порочного круга взаимоиндукции [17]. По сравнению с общей популяцией, больные псориазом демонстрируют на 40–90 % больше сопутствующих психических расстройств, проявляющихся высоким уровнем патологической тревоги, депрессии и появлением суицидальных мыслей [18]. Большое количество исследований регистрируют дебют аффективной патологии уже после длительного течения дерматологического заболевания, что связывают с психологическими и социальными последствиями псориаза (стигматизация, социальная дискриминация, снижение качества профессиональной и повседневной активности, ухудшение социального функционирования и т.п.) [19, 20]. Другие работы показывают, что депрессия может часто предшествовать развитию псориаза, при этом ее тяжесть напрямую коррелирует с риском развития дерматоза и тяжестью его проявлений [21–24].

В представленном нами исследовании в выборку включены пациенты, страдающие псориазом в течение длительного времени, с дебютом заболевания в молодом возрасте. Этот факт значимо сказался на качестве жизни пациентов, что привело к серьезному влиянию на снижение повседневной активности и развитию психической патологии. В нашем исследовании патологический уровень тревоги наблюдался у 92 % пациентов с псориазом, причем у 28 % патологическая тревога достигала уровня генерализованного тревожного расстройства, клиническая депрессия была диагностирована у 36 % больных псориазом. Это подтверждает данные о более высокой распространенности группы тревожно-аффективных расстройств у пациентов с псориазом в сравнении с популяционными исследованиями. Стоит отметить, что у пациентов женского пола статистически значимо чаще наблюдались симптомы депрессии, чем

Таблица 11
Динамика показателей до и после лечения гуселькумабом

	Группа наблюдения	
	До лечения	После лечения
HADS-T, баллов	8,0 [4,0; 12,0]	2,0 [0,0; 2,0]
HADS-D, баллов	5,0 [4,0; 11,0]	2,0 [0,0; 4,0]
GAD-7, баллов	7,0 [2,0; 15,0]	0,0 [0,0; 3,0]
PASI, баллов	29,7 [24,3; 41,7]	0,0 [0,0; 0,0]
BSA, %	40,5 [28,0; 64,0]	0,0 [0,0; 0,0]
PGA, баллов	3,0 [3,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]
БАШ, баллов	8,0 [5,0; 8,0]	1,0 [0,0; 1,0]
ДИКЖ, баллов	14,0 [12,0; 18,0]	3,0 [1,0; 5,0]

у мужчин ($p < 0,050$). Более того, у женщин показатели тяжести депрессии были значимо выше, чем у пациентов мужского пола.

Необходимо отметить, что у пациентов женского пола псориаз чаще влияет на психоэмоциональные и социальные аспекты жизни. В свою очередь, социальные последствия и утрата возможностей (сексуальность, личная и профессиональная жизнь), вызванные псориазом в течение нескольких лет, часто носят кумулятивный и необратимый характер [25–27].

В отношении тревожных расстройств статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами по диагностическим шкалам выявлено не было. Также мы не выявили статистически значимой связи между длительностью дерматологического заболевания и показателями тревоги или депрессии, что, вероятно, связано с недостаточным размером представленной выборки.

Несмотря на высокую потребность в психологической и психотерапевтической поддержке пациентов с псориазом, в большинстве случаев мы имеем дело с незначительным охватом помощи этим пациентам [28]. Более того, использование единственной шкалы в отношении определения качества жизни этих пациентов (DLQI), приводит к гиподиагностике депрессии и тревоги [29], а также несвоевременному оказанию специализированной помощи пациентам с суицидальным риском [30].

Исследования с использованием дерматологического индекса качества жизни (DLQI) последовательно показали, что системная терапия, особенно биологическими агентами, в целом превосходит плацебо в улучшении качества жизни, связанного с кожей. Эти данные свидетельствуют об улучшении психоэмоционального самочувствия на фоне терапии, однако у трети пациентов с положительным результатом скрининга на депрессию или тревогу не было обнаружено ухудшения показателей качества жизни по DLQI, что иллюстрирует недостаточность DLQI как единственного инструмента скрининга [13]. Эти результаты были подтверждены и в нашей работе. В проведенном исследовании не было выявлено статистически значимой связи между шкалами ДИКЖ и GAD-7, что подтверждает недостаточную диагностическую чувствительность ДИКЖ для оценки показателей психоэмоционального состояния пациента.

В клиническом контексте Госпитальный опросник тревоги и депрессии (HADS) является одним из часто используемых психометрических инструментов для оценки симптомов тревоги и депрессии. Эта шкала использовалась, например, в крупных исследованиях PHOENIX [31], AMAGINE-1 [32] и VOYAGE [33], в которых сообщалось о значительном улучшении симптомов тревоги и депрессии в ходе лечения устекинумабом, бродалумабом и гуселькумабом соответственно, по сравнению с группами плацебо. Показатели HADS также улучшились в нескольких наблюдательных исследованиях без контрольной группы плацебо после лечения адалимумабом [34] и этанерцептом [35–37].

На сегодняшний день доказана роль противовоспалительной биологической терапии в отношении как контроля клинических проявлений псориаза, так и уменьшения сопутствующих тревожных и депрессивных расстройств у больных псориазом [38, 39]. Системное лечение псориаза приводит к улучшению PASI, DLQI, а также симптомов депрессии [40] и тревоги [41].

Полученные нами результаты продемонстрировали статистически значимую разницу между исходными показателями PASI, DLQI, ВАШ, депрессией и тревогой по шкалам HADS и GAD-7 и показателями после лечения ингибитором гуселькумабом для каждого пациента. Таким образом, данные нашего исследования показали высокую эффективность гуселькумаба как в достижении чистой кожи, так и контроля симптомов депрессии и тревоги. Эти данные соотносятся с результатами недавнего проспективного исследования, в котором оценивалось влияние биологической терапии псориаза как на тяжесть заболевания, так и на сопутствующие психические расстройства. А именно, было показано, что во всех группах пациентов терапия псориаза иксекизумабом, секукинумабом, гуселькумабом, цертолизумабом, устекинумабом, рисанкизумабом и адалимумабом эффективна как в отношении снижения тяжести заболевания, так и редукции симптомов депрессии и тревоги. Несмотря на отсутствие статистической значимости, тот факт, что гуселькумаб был связан с самой высокой разницей, может оказаться многообещающей отправной точкой для будущих исследований механизма действия ингибиторов ИЛ-12, –23 в облегчении тяжести псориаза и повышении качества жизни [42]. Другое исследование показало, что гуселькумаб более эффективен в улучшении симптомов депрессии и тревоги по сравнению с плацебо или адалимумабом [43].

Целью нашего исследования была оценка показателей распространенности и выраженности тревоги и депрессии среди пациентов с псориазом с определением роли терапии ингибитором ИЛ-23 в отношении редукции психопатологической симптоматики.

В результате проведенного исследования мы получили высокую статистическую значимость разницы между исходным уровнем – до терапии и последующим уровнем – после терапии гуселькумабом по индексам PASI, BSA, PGA ($p < 0,001$). Получено достоверно значимое снижение баллов по индексу PASI на фоне терапии

гуселькумабом у всех пациентов независимо от пола, возраста, длительности псориаза, наличия коморбидного ожирения, псориатического артрита, сердечно-сосудистых заболеваний и психических расстройств. Все пациенты с «суперответом» достигли полного очищения кожи PASI 100 к 12-й неделе терапии. Изменение показателей индекса PASI привело к статистически значимому улучшению показателей качества жизни по шкале ДИКЖ ($p < 0,001$). Показатели депрессии отсутствовали у всех исследуемых пациентов, симптомы тревожности достигли минимальных значений без дополнительного назначения системных антидепрессантов.

Несмотря на то что результаты являются многообещающими, возможным ограничением этого исследования может быть относительно небольшое количество включенных пациентов. Наши результаты могут служить гипотезой для будущих исследований.

Заключение

В представленной работе мы подтверждаем высокую эффективность и безопасность применения гуселькумаба при псориазе и коморбидных тревожно-депрессивных расстройствах, что существенно меняет качество жизни этой группы больных в положительную сторону. Важно отметить, что у больных псориазом не всегда очевидны депрессивные расстройства, в то время как они многое определяют в прогнозе, течении заболевания и выборе терапии. Тревожно-депрессивные расстройства усугубляют тяжесть течения псориаза, степень социальной и трудовой дезадаптации пациента. Будущие исследования должны прийти к консенсусу по конкретным инструментам скрининга, чтобы обеспечить сопоставимость между исследованиями и клинической практикой. Установление комплексного скрининга на выявление в дерматологической практике играет большую роль в достижении высокого качества жизни этой группы дерматологических пациентов. Назначенный препарат гуселькумаб (ингибитор ИЛ-23) доказал высокую эффективность при тяжелом течении псориаза с сопутствующей депрессией и тревогой с достижением полного очищения от псориатического процесса к 12-й неделе терапии и полного редукции симптомов депрессии без дополнительного назначения антидепрессантов у всех пациентов.

Список литературы / References

1. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20, 1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
2. Dowlatshahi EA, Wakke M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1542–1551.
3. Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-Kutak E, Khvorik DF, Niczyporuk W. Relationship between self-esteem and stigmatization in psoriasis patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020 Aug; 37 (4): 597–602. DOI: 10.5114/ada.2020.93242. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32994785; PMCID: PMC7507155.
4. Круглова Л. С., Бакулев А. Л., Коротаева Т. В., Лила А. М., Переверзева Н. О. Псориаз. ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328 с.
5. Kruglova L. S., Bakulev A. L., Korotaeva T. V., Lila A. M., Pereverzeva N. O. Psoriasis. GEOTAR-Media. 2022. 328 p.
6. Tribo MJ, Turroja M, Castano-Vinyals G, Bulbena A, Ros E, Garcia-Martinez P, et al. Patients with moderate to severe psoriasis associate with higher risk of depression and anxiety symptoms: Results of a multivariate study of 300 Spanish individuals with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 417–422.3.

6. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазная болезнь. Москва. МДВ. 2014. 264 с. Potekaev N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. Moscow. MDV. 2014. 264 p.
7. Круглова Л.С., Пушкина А.В., Хотко А.А. Псориаз и психиатрическая коморбидность [обзор литературы] Фарматека, 2019, № 8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.8.8-12>
8. Kruglova L.S., Pushkina A.V., Khotko A.A. Psoriasis and psychiatric comorbidity (literature review) Pharmateca, 2019, No. 8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.8.8-12>
9. Jing D., Xiao H., Shen M., Chen X., Han X., Kuang Y., Zhu W., Xiao Y. Association of Psoriasis with Anxiety and Depression: A Case-Control Study in Chinese Patients. *Front. Med.* 2021, 8, 771645.
10. Tong N., Zhang Y., Yang A., Dai X., Hao S. The potency of common proinflammatory cytokines measurement for revealing the risk and severity of anxiety and depression in psoriasis patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022, 36, e24643.
11. González-Parra S., Daudén E. Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2019, 110, 12-19.
12. Timis T., Florian I., Vesa S., Mitrea D.R., Orasan R. An updated guide in the management of psoriasis for every practitioner. *Int. J. Clin. Pract.* 2021, 75, e14290.
13. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Daval I., Doney L., Dressler C., Hua C., Hughes C., Naldi L., Afach S., Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, 1, CD011535.
14. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983; 67 (6): 361-70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
15. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1092-1097.
16. Lamb RC, Matcham F, Turner MA, Rayner L, Simpson A, Hotopf M, et al. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: A cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1028-1034.6.
17. Patel N, Nadkarni A, Cardwell LA, Vera N, Frey C, Patel N, et al. Psoriasis, depression, and inflammatory overlap: A review. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 613-620.
18. S. González-Parra, E. Daudén. Psoriasis and depression: The role of inflammation, *Actas Dermosifiliogr.* 110 (1) (2019) 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.05.009>
19. Ferreira BIRC, Abreu JLPDC, Reis JPDG, Figueiredo AMDC. Psoriasis and associated psychiatric disorders: A systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9 (6): 36-43.
20. Korte JD, Sprangers MAG, Mommers FMC, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: A systematic literature review. *J Invest Dermatol* 2004; 9 (2): 140e147.
21. Devrimci-Ozguven H, Kundakci N, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14 (4): 267e271.
22. P. Magin, J. Adams, G. Heading, D. Pond, W. Smith, Experiences of appearance-related teasing and bullying in skin diseases and their psychological sequelae: Results of a qualitative study, *Scand. J. Caring Sci.* 22 (3) (2008) 430-436, <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2007.00547>
23. G. A. Fava, G. I. Perini, P. Santonastaso, C. V. Fornasa, Life events and psychological distress in dermatologic disorders: psoriasis, chronic urticaria and fungal infections. *Br. J. Med. Psychol.* 53 (3) (1980) 277-282. <https://doi.org/10.1111/j.1474-8341.1980.tb02551>
24. M.A. Gupta, N.J. Schork, M.A.K. Gupta, S. Kirkby, C.N. Ellis. Suicidal ideation in psoriasis, *Int. J. Dermatol.* 32 (3) (1993) 188-190. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1993.tb02790>
25. G.E. Hardy, J.A. Cotterill. A Study of depression and obsessiveness in dysmorphic and psoriatic patients. *Br. J. Psychiatry* 140 (1982) 19-22, <https://doi.org/10.1192/bjp.140.1.19>
26. Pariser D, et al. *J Dermatol Treat.* 2016; 27 (1): 19-26.
27. World Health Organization. (2016). Global report on psoriasis. Accessed June 5, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>
28. Griffiths CEM, et al. *Br J Dermatol.* 2018; 179 (1): 173-181. 4. Rapp SR, et al. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41 (3 Pt 1): 401-407.
29. Blackstone B., Patel R., Bewley A. Assessing and Improving Psychological Well-Being in Psoriasis: Considerations for the Clinician. *Psoriasis* 2022, 12, 25-33. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
30. Kartha L.B., Chandrashekar L., Rajappa M., Menon V., Thappa D.M., Ananthanarayanan P.H. Serum melatonin levels in psoriasis and associated depressive symptoms. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014, 52, e123-e125. [Google Scholar] [CrossRef]
31. Lamb R., Matcham F., Turner M., Rayner L., Simpson A., Hotopf M., Barker J., Jackson K., Smith C. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: A cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br. J. Dermatol.* 2017, 176, 1028-1034. [Google Scholar] [CrossRef].
32. Gordon KB, Armstrong AW, Han C, Foley P, Song M, Wasfi Y, et al. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE2 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1940-1949.
33. Papp K, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Toth D, Langley R, et al. Improvements in depression and anxiety with brodalumab therapy in AMAGINE-1, a phase 3 study for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: AB254.
34. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Miller M, Shen YK, et al. Maintenance of response through up to 4 years of continuous guselkumab treatment of psoriasis in the VOYAGE2 Phase 3 study. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 881-890.
35. Leman J, Walton S, Layton AM, Ward KA, McBride S, Cliff S, et al. The real-world impact of adalimumab on quality of life and the physical and psychological effects of moderate-to-severe psoriasis: A UK prospective, multicenter, observational study. *J Dermatolog Treat* 2020; 31: 213-221.
36. Dauden E, Griffiths CE, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D, et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: The CRYSTAL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1374-1382.
37. Gniadecki R, Robertson D, Molta CT, Freundlich B, Pedersen R, Li W, et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1436-1443.
38. Yang A, Xin X, Yang W, Li M, Yang W, Li L, et al. Etanercept reduces anxiety and depression in psoriasis patients, and sustained depression correlates with reduced therapeutic response to etanercept. *Ann Dermatol Venereol* 2019; 146: 363-371.
39. Hölsken S, Kreffing F, Schedlowski M, Sondermann W. Common Fundamentals of Psoriasis and Depression. *Acta Derm Venereol.* 2021 Nov 30; 101 (11): adv00609. DOI: 10.2340/actadv.v101.565. PMID: 34806760; PMCID: PMC9455336.
40. Ko et al., 2017. Patel N, Nadkarni A, Cardwell LA, Vera N, Frey C, Patel N, Feldman SR. Psoriasis, Depression, and Inflammatory Overlap: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Oct; 18 (5): 613-620. DOI: 10.1007/s40257-017-0279-8.
41. Aksoy H., Ergun T., Akkiprik M., Eyuboglu I.P., Gencosmanoglu D.S., Ünalan G.P.C., Yöney H. The impact of antipsoriatic treatment on serum pro - BDNF, BDNF levels, depression, anxiety scores, and quality of life. *Dermatol. Ther.* 2021, 34, e14872. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
42. Fleming P., Bai J., Pratt M., Sibbald C., Lynde C., Gulliver W. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: A systematic review of observational studies and clinical trials. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017, 31, 798-807. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
43. Timis T.-L., Beni L., Mocan T., Florian I.-A., Orasan R.-I. Biologic Therapies Decrease Disease Severity and Improve Depression and Anxiety Symptoms in Psoriasis Patients. *Life* 2023, 13, 1219. <https://doi.org/10.3390/life13051219>
44. Gordon K., Armstrong A., Han C., Foley P., Song M., Wasfi Y., You Y., Shen Y., Reich K. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: Results from the Phase 3 VOYAGE2 study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018, 32, 1940-1949. [Google Scholar] [CrossRef]

Статья поступила / Received 16.09.23

Получена после рецензирования / Revised 18.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Владимирова Ирина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог¹, ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии², старший преподаватель кафедры кожных и венерических болезней³. E-mail: ivladimirva@rambler.ru. eLibrary SPIN: 3665-3904. ORCID: 0000-0002-3798-3341

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии⁴. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Свиридов Олег Валерьевич, врач-дерматовенеролог¹. E-mail: dr_oleg_sviridov@mail.ru. ORCID: 0009-0000-6997-6878

Самушия Марина Антиповна, д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. кафедрой психиатрии⁴. E-mail: sma-psychiatry@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3681-99

¹СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург

²ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ФБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

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

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

About authors

Vladimirova Irina S., PhD Med, dermatovenerologist¹, assistant at Dept of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology², senior lecturer at Dept of Skin and Venereal Diseases³. E-mail: ivladimirva@rambler.ru. eLibrary SPIN: 3665-3904. ORCID: 0000-0002-3798-3341

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology⁴. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Sviridov Oleg V., dermatovenerologist¹. E-mail: dr_oleg_sviridov@mail.ru. ORCID: 0009-0000-6997-6878

Samushiya Marina A., DM Sci (habil.), professor, vice-rector for scientific research, head of Dept of Psychiatry⁴. E-mail: sma-psychiatry@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3681-99

¹Dermatovenerologic Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁴Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Владимирова И.С., Круглова Л.С., Свиридов О.В., Самушия М.А. Эффективность терапии больных псориазом с тревогой и депрессией ингибитором интерлейкина-23 гуселкумабом. Медицинский алфавит. 2023; (24): 28-35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-28-35>

For citation: Vladimirova I.S., Kruglova L.S., Sviridov O.V., Samushiya M.A. Efficacy of treatment of patients with psoriasis with anxiety and depression with interleukin23 inhibitor guselkumab. Medical alphabet. 2023; (24): 28-35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-28-35>



Эффективность и безопасность применения изотретиноина Lidose®

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

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Акне – это распространенное хроническое воспалительное заболевание, которое сопровождается выраженной социальной нагрузкой и снижает качество жизни пациентов. Изотретиноин является «золотым стандартом» терапии тяжелых и среднетяжелых форм акне, а также применяется при риске образования симптомокомплекса постакне и неэффективности предшествующих методов лечения.

Цель исследования. Определить эффективность и безопасность различных схем приема изотретиноина в дозе 0,4–0,8 мг/кг у пациентов с вульгарными акне средней и тяжелой степени и у пациентов с поздними акне.

Материалы и методы. В одностороннем проспективном параллельном контролируемом исследовании приняли участие 139 пациентов с вульгарными и поздними акне, которые были разделены на три группы. 72 пациента с вульгарными акне средней степени тяжести по шкале IGA (группа А1) и 37 пациентов с поздними акне (группа Б) получали изотретиноин (Акнекутан) в дозе 0,4 мг/кг/сут (кумулятивная доза 100 мг/кг) 8 мес. 30 пациентов с тяжелыми формами вульгарных акне (группа А2) получали Акнекутан в дозе 0,8 мг/кг/сут (кумулятивная доза 120 мг/кг) 8 мес. Исследование длилось 24 мес и состояло из четырех визитов (1-й визит, 4-й, 8-й и 24-й мес), при каждом посещении были произведены фотоконтроль, подсчет количества воспалительных и невоспалительных элементов, определен индекс ДИА и степень по шкале IGA.

Результаты. Все 139 пациентов через 8 мес терапии достигли «чистой» или «почти чистой» кожи по шкале IGA. Также отмечалось статистически значимое снижение невоспалительных и воспалительных элементов во всех группах через 4 и через 8 мес ($p < 0,001$). Суммарный балл ДИА через 8 мес был снижен в группе А1 на 89,2%, в группе А2 – на 83,78% и в группе Б – на 80,3%. Рецидив акне спустя 24 месяца был определен у пяти пациентов.

Выводы. Различные схемы назначения Акнекутана при средних и тяжелых степенях вульгарных угрей, а также при поздних акне продемонстрировали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вульгарные акне, поздние акне, изотретиноин Lidose®, Акнекутан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of isotretinoin Lidose®

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

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Acne is a common chronic inflammatory disease, which is accompanied by severe social stress and reduces the quality of life of patients. Isotretinoin is the gold standard for the treatment of severe and moderate forms of acne, and is also used when there is a risk of developing a post-acne symptom complex and when previous treatment methods are ineffective.

Purpose of the study. To determine the effectiveness and safety of various isotretinoin regimens at a dose of 0.4–0.8 mg/kg in patients with moderate to severe acne vulgaris and in patients with adult acne.

Materials and methods. A single-center, prospective, parallel, controlled study involved 139 patients with acne vulgaris and adult acne, who were divided into 3 groups. 72 patients with acne vulgaris of moderate severity according to the IGA scale (group A1) and 37 patients with adult acne (group B) received isotretinoin (Accutane) at a dose of 0.4 mg/kg/day (cumulative dose 100 mg/kg) for 8 months. 30 patients with severe forms of acne vulgaris (group A2) received Accutane at a dose of 0.8 mg/kg/day (cumulative dose 120 mg/kg) for 8 months. The study lasted 24 months, and consisted of 4 visits (1st visit, 4, 8 and 24 months), at each visit photocontrol was performed, the number of inflammatory and non-inflammatory elements was calculated, the DAI index and the degree on the IGA scale were determined.

Results. All 139 patients achieved 'clear' or almost 'clear' skin according to the IGA scale after 8 months of therapy. There was also a statistically significant decrease in non-inflammatory and inflammatory elements in all groups after 4 and 8 months. ($p < 0.001$). The total DAI score after 8 months was reduced in group A1 by 89.2%, in group A2 by 83.78% and in group B by 80.3%. Acne recurrence after 24 months was determined in five patients.

Conclusions. Various regimens of Accutane for moderate and severe acne vulgaris, as well as adult acne, have demonstrated high efficacy and a favorable safety profile.

KEYWORDS: vulgar acne, adult acne, isotretinoin Lidose®, Acnecutane.

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

Введение

Акне – это распространенное хроническое заболевание сальных желез, характеризующееся развитием открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и узлов [1]. В зависимости от возраста угри подразделяются на младенческие, детские, вульгарные и поздние. Младенческие (или неонатальные акне) проявляются у 20% новорожденных, самостоятельно разрешаются и обычно не требуют лечения [2]. Угри в детском возрасте ассоциированы с риском сопутствующей гиперандрогении и встречаются редко.

Вульгарные акне поражают до 85% молодых людей в возрасте от 12 до 25 лет и встречаются с почти одинаковой частотой у лиц женского и мужского пола [3]. Поздние акне поражают до 9,3% людей старше 25 лет, встречаются преимущественно у женщин и подразделяются на стойкие акне, акне с поздним началом и рецидивирующие акне [4]. На долю стойких акне, которые манифестируют в подростковом возрасте и сохраняются после 25 лет, приходится до 82% случаев [5].

Ключевыми звеньями патогенеза акне являются повышенная продукция кожного сала, фолликулярный гиперкератоз, колонизация фолликулов *Cutibacterium acnes* и воспаление [1, 6]. На сегодняшний день различие в патогенезе между вульгарными и поздними акне остается неизученным, однако возможными этиологическими факторами могут являться гормональные изменения, колонизация сальных фолликулов устойчивыми штаммами *C. acnes*, а также воздействие косметических и лекарственных средств. Преобладание поздних акне у женщин наиболее часто связывают с гормональными факторами. Несмотря на то что эндокринологические нарушения, такие как гирсутизм, предменструальные обострения и андрогенетическая алопеция часто сочетаются с поздними утями, повышение лабораторных маркеров гиперандрогении фиксируется у малого числа женщин с акне [7]. Более того, даже при подтвержденном синдроме поликистозных яичников у женщин с поздними акне зачастую гормональный профиль не соответствует изменениям, найденным при ультразвуковой диагностике, что позволяет предположить, что гиперчувствительность органов-мишеней может играть более важную роль, чем высокие уровни андрогенов в сыворотке крови [8].

Вульгарные акне у молодых людей манифестируют, как правило, с появления закрытых и открытых комедонов, а дальнейшая клиническая картина может варьироваться от легкой степени тяжести до крайне тяжелой, в то время как у взрослых женщин редко обнаруживаются комедоны, а в 61–85 % случаев наблюдаются папуло-пустулезные элементы легкой и средней тяжести [9, 10]. Однако, несмотря на более легкое течение поздних акне, рубцы и поствоспалительная гиперпигментация у женщин развиваются чаще, что связано с преобладанием в клинической картине пустулезных элементов, изменением регенеративных способностей кожи и воздействием инсоляции. Различия между клиническими проявлениями и течением акне у молодых и у взрослых представлено в *таблице 1*.

В терапии вульгарных акне используются местные и системные лекарственные средства, физиотерапевтические процедуры и адьювантные методы терапии. Тактика лечения зависит от нескольких факторов: тяжесть заболевания, результаты предшествующей терапии, имеющиеся противопоказания и риск образования элементов постакне.

Терапия поздних акне сопровождается определенными сложностями, что связано с увеличенной чувствительностью кожи взрослых по сравнению с подростковой, что ограничивает применение топических лекарственных средств, таких как адапален или бензоила пероксид, повышенной резистентностью к терапии, что, напротив, требует применения комбинированных препаратов, и склонностью к рецидивирующему течению [11]. Также в терапии поздних акне необходимо учитывать возможность сопутствующей патологии, приводящей к гиперандрогении, и при необходимости добавлять к терапии антиандрогенные препараты, такие как комбинированные оральные контрацептивы [12].

Длительность течения, поражение косметически значимых зон и риск образования элементов постакне приводят к выраженному снижению качества жизни и требуют применения эффективного метода лечения, приводящего к стойкой ремиссии. Этим требованиям отвечает изотрети-

ноин, который более 40 лет является «золотым стандартом» лечения тяжелых и резистентных к иной терапии акне.

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) – это синтетическое производное витамина А, которое воздействует на все звенья патогенеза акне – снижает выработку себума, регулирует пролиферацию и кератинизацию клеток, что приводит к уменьшению размеров сальных желез [13]. Также изотретиноин за счет снижения количества кожного сала изменяет микробиом фолликулов, что приводит к уменьшению количества *C. acnes*. Не менее важным является противовоспалительное и иммуномодулирующее действие изотретиноина за счет снижения экспрессии моноцитов TLR-2 и минимизации воспалительной цитокиновой реакции [14]. Системные ретиноиды имеют ряд побочных эффектов, наиболее важным и независимым от дозы является тератогенный эффект, который строго ограничивает применение препарата во время беременности и при ее планировании. Остальные эффекты являются дозозависимыми и могут уменьшаться при снижении дозы или отмене препарата.

Наиболее распространенными побочными эффектами изотретиноина являются сухость слизистых оболочек и кожи, хейлит, что непосредственно связано с терапевтическим эффектом препарата, и транзиторное повышение печеночных ферментов [15].

Также важно отметить, что традиционные препараты изотретиноина требуют обязательного приема препарата во время пищи, поскольку биодоступность системного ретиноида, принимаемого натощак, почти на 60 % ниже, чем того, что принимается после еды [16]. Несоблюдение данного требования может поставить под угрозу долгосрочную эффективность и повысить риск появления рецидивов после лечения.

Побочные эффекты являются краеугольным камнем системных ретиноидов и могут приводить к снижению комплаенса пациентов, снижению дозировок или вовсе отказу от лечения. Именно вопросы по улучшению переносимости и безопасности подтолкнули исследователей к созданию инновационной

Таблица 1
Различия между вульгарными и поздними акне. Адаптировано из [11]

	Вульгарные акне	Поздние акне
Возраст	От 10 до 25 лет	Старше 25 лет
Пол	Встречается у обоих полов	Преимущественно женщины
Тяжесть течения	Может варьировать от легкой до крайне тяжелой	Легкая или средняя
Локализация	Преимущественно Т-зона	Преимущественно U-зона
	Грудь и спина часто вовлекаются	Грудь и спина редко вовлечены
Тип высыпаний		
Комедоны	Часто	Редко
Папулы и пустулы	Часто	Часто
Узлы	Часто при тяжелых формах	Редко
Элементы постакне (рубцы и поствоспалительная гиперпигментация)	Зависит от степени тяжести	Часто
Гормональные нарушения	Редко	Часто
Ответ на проводимую терапию	Хороший	Часто резистентность или рецидив

формы изотретиноина – запатентованной технологии Lidose® (препарат Акнекутан®). Учитывая тот факт, что традиционный изотретиноин не полностью усваивается в пищеварительном тракте, повышение доли его растворенной фракции позволяет увеличить его усвояемость. Благодаря технологии Lidose® к изотретиноину добавляются жирорастворимые компоненты, такие как гелюцир и спан, в результате чего растворенная фракция изотретиноина увеличивается на 13,5% [17]. Таким образом, биодоступность изотретиноина повышается на 20%, что позволяет снизить дозировку препарата. Более того, сравнительное исследование фармакокинетического профиля показало, что биодоступность изотретиноина Lidose при приеме натошак снижалась на 33,2%, в то время как биодоступность традиционного изотретиноина снижалась на 60,4% в тех же условиях [18]. Учитывая современный образ жизни наших пациентов, снижение диетических требований к приему лекарственного средства повышает приверженность к лечению и положительно сказывается на качестве жизни [19]. Рекомендуемая суточная доза Акнекутана составляет 0,4–0,8 мг/кг, а курсовая доза – 100–120 мг/кг.

Цель исследования – определить эффективность и безопасность различных схем приема изотретиноина Lidose® в дозе 0,4–0,8 мг/кг у пациентов с вульгарными акне средней и тяжелой степени и у пациентов с поздними акне.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Данное исследование является односторонним проспективным параллельным контролируемым. Длительность исследования составляла 24 мес и включала 139 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами вульгарных и поздних угрей. Тяжесть течения акне определялась согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов 2020 года.

На этапе отбора пациентов был выполнен визуальный осмотр и назначен биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, триглицериды, щелочная фосфатаза, уровень глюкозы, уровень бета-ХГЧ для пациентов женского пола). В исследование были включены пациенты со средней и тяжелой степенью по шкале IGA (Investigator's Global Assessment scale). Также были включены пациенты, которым терапия изотретиноина была показана по следующим критериям: эксориированные акне, наличие выраженных следов постакне, неэффективность предшествующей наружной терапии. Все пациенты были разделены на три группы: группа А1 – пациенты с вульгарными акне (от 12 до 25 лет) со средней степенью тяжести, группа А2 – пациенты с вульгарными акне (от 12 до 25 лет) с тяжелой степенью акне, группа Б – пациенты с поздними акне (от 26 до 40 лет).

В первый день исследований (В0) всем пациентам были произведены осмотр с подсчетом количества воспалительных и невоспалительных элементов, фотоконтроль для визуализации результатов лечения, определение степени тяжести по шкале IGA, подсчет дерматологического индекса акне (ДИА) и назначено лечение: группы А1 ($n = 72$) и Б получали терапию изотретиноином в дозе 0,4 мг/кг в сутки, группа А2 ($n = 30$) – терапию изотретиноином в дозе 0,8 мг/кг в сутки.

В ходе последующих посещений (В1 – через 4 мес, В2 – через 8 мес, В3 – через 24 мес) был также проведен визуальный осмотр с фотоконтролем, подсчитано количество воспалительных и невоспалительных элементов и ДИА. Также на последнем этапе определялось наличие или отсутствие рецидива. Биохимический анализ крови был произведен в первый день исследования, через 1 и 4 мес для контроля безопасности терапии.

Критерии включения

- Возраст от 12 до 40 лет включительно.
- Умеренная и тяжелая степень акне по шкале глобальной оценки исследователя тяжести акне IGA (Investigator's Global Assessment scale), а также наличие эксориированных акне и выраженных элементов постакне, а также неэффективность предыдущей наружной терапии.
- Результаты общего и биохимического анализа крови в пределах нормы.
- Отсутствие беременности, подтвержденное отрицательным анализом крови (бета-ХГЧ менее 5 МЕ/л) и отказ от планирования таковой.
- Наличие подписанного пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в исследовании и на последующее опубликование данных с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Критерии невключения

- Наличие сопутствующих патологий, являющихся противопоказаниями для назначения изотретиноина.

Критерии исключения

- Выявление нежелательных реакций, которые требуют отмены терапии системными ретиноидами.

Исследование проводилось на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» с марта 2019 по сентябрь 2023 года и состояло из четырех визитов: в первый день исследования (В0 – до лечения), через 4 (В1), 8 (В2) и 24 (В3) мес от начала терапии.

В ходе исследования группы А1 и Б получали изотретиноин (технология Lidose®) 0,4 мг/кг/сут перорально до достижения кумулятивной дозы 100 мг/кг. Группа А2 получала терапию изотретиноином в дозе 0,8 мг/кг/сут перорально (кумулятивная доза 120 мг/кг). Также всем пациентам для уменьшения распространенных побочных эффектов изотретиноина были даны рекомендации по использованию средств адьювантной терапии для увлажнения и очищения кожи лица.

Основной исход исследования. Основной конечной точкой исследования было достижение «чистой» или «почти чистой» кожи по шкале IGA за 8 мес.

Дополнительные исходы исследования. Дополнительными исходами исследования являлась динамика снижения количества воспалительных и невоспалительных элементов, наличие или отсутствие рецидива заболевания через 24 мес.

Методы регистрации исходов. Оценка эффективности терапии осуществлялась во время каждого из четырех визитов посредством визуального осмотра пациента, подсчета количества воспалительных и невоспалительных элементов

*В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией Laboratories SMB S. A.

Таблица 2
Характеристика участников исследования

Показатели	Группа А1	Группа А2	Группа Б
Пол (женский), абс. (%)	30 (41,7)	3 (10)	35 (94,6)
Пол (мужской), абс. (%)	42 (58,3)	27 (90)	2 (5,4)
Средний возраст, лет, $\pm$ SD	16,2 $\pm$ 1,5	18,2 $\pm$ 2,7	29,6 $\pm$ 3,3
Тяжесть акне, абс. (%)			
– средняя степень	72 (100)	–	35 (94,6)
– тяжелая степень	–	30 (100)	2 (5,4)
Среднее количество невоспалительных элементов $\pm$ SD	36,5 $\pm$ 8,4	38,9 $\pm$ 8,9	7,73 $\pm$ 9,10
Среднее количество папул $\pm$ SD	15,0 $\pm$ 5,4	12,2 $\pm$ 3,7	19,4 $\pm$ 6,8
Среднее количество пустул $\pm$ SD	21,2 $\pm$ 7,0	21,9 $\pm$ 6,9	8,5 $\pm$ 4,1
Среднее количество узлов $\pm$ SD	–	4,5 $\pm$ 1,3	0,19 $\pm$ 0,8

Примечание: SD – стандартное отклонение.

на лице. Также во время осмотра фиксировалось наличие или отсутствие рецидива заболевания. Исходя из количества патологических элементов на лице была установлена степень тяжести акне по шкале IGA и подсчитан суммарный балл ДИА. Все данные были занесены в программу MS Excel (версия 2307).

Для контроля активности печеночных ферментов был трижды произведен биохимический анализ крови.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ StatTech 3.1.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения независимых групп по количественному показателю использовали U-критерий Манна – Уитни.

Результаты

На этапе скрининга было отобрано 139 пациентов (71 мужского и 68 женского пола), возраст самого младшего составлял 12 лет, а самого старшего – 39. В группу А1 вошли 72 пациента с вульгарными акне средней степени, в группу А2 – 30 пациентов с вульгарными акне тяжелой степени тяжести акне по шкале IGA, а в группу Б – 37 пациентов с поздними акне (табл. 2).

Основные результаты исследования. Нами была проведена оценка динамики клинической картины по шкале IGA. Таким образом, к 8-му месяцу исследования у 39 пациентов отмечалась «почти чистая» кожа, а у 100 – «чистая кожа» по шкале IGA. Во всех трех группах были продемонстрированы сопоставимые результаты эффективности различных схем применения Акнекутана (рис. 1).

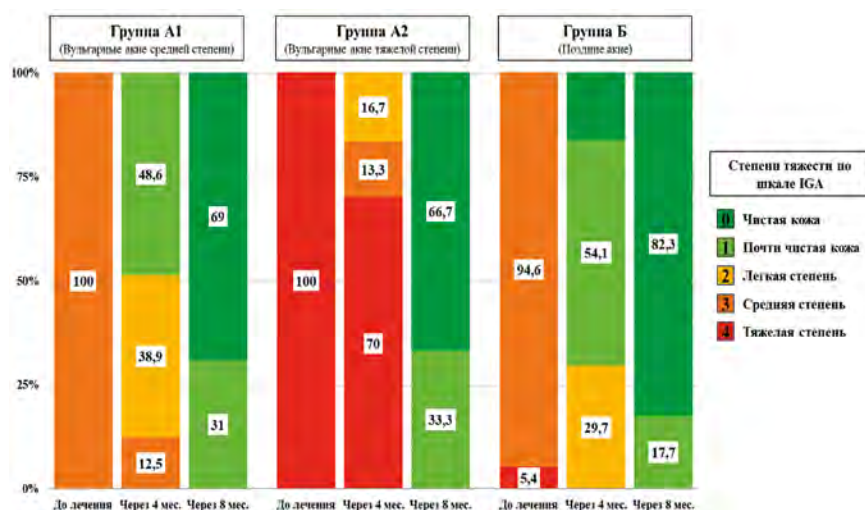


Рисунок 1. Соотношение степеней тяжести по шкале IGA в трех группах.

Дополнительные результаты исследования. Нами также были выявлены статистически значимые различия ($p > 0,001$) при анализе динамики количества воспалительных и невоспалительных элементов в группах А1, А2 и Б через 4 и 6 мес (рис. 2).

В результате сопоставления суммы баллов ДИА – в группе А1 (снижение на 89,2%) в группе А2 (снижение на 83,78%) и группе Б (снижение на 80,3%) через 8 мес терапии (рис. 3).

В группе А1 через 24 месяца от начала терапии не было зафиксировано рецидивов заболевания, в группе А2 рецидивы наблюдались у 3 (10,0%) пациентов, в группе Б – у 2 (5,4%) пациентов, что может быть связано с повышенным риском рецидивов при тяжелых и поздних формах акне.

Нежелательные явления

В ходе исследования у 139 (100%) пациентов в первые месяцы приема изотретиноина наблюдался хейлит, у 23 (16,5%) – ретиновый дерматит, 14 (10,0%) пациентов сообщали о симптомах ксерофтальмии. Данные осложнения нивелировались средствами адъювантной терапии, а также снижались к 4-му месяцу терапии. У 16 (11,0%) пациентов наблюдалось транзиторное повышение печеночных ферментов не более чем на 10% от нормальных значений.

Выводы

Терапия акне зачастую сопряжена с трудностями ввиду длительности течения заболевания, многообразия клинических проявлений заболевания, большого количества методов лечения, направленных на различные ключевые факторы, снижения качества жизни пациентов и нестабильной приверженности ими терапии. Изотретиноин воздействует на ключевые звенья патогенеза акне, однако побочные эффекты данного препарата зачастую останавливают врачей от назначения столь

эффективного лечения. Технология Lidose®, используемая в препарате Акнекутан, повышает биодоступность препарата и позволяет снизить необходимую дозу препарата, тем

самым уменьшая количество нежелательных явлений, при этом сохраняя концентрацию изотретиноина, необходимую для достижения клинического эффекта и снижения риска рецидива заболевания.

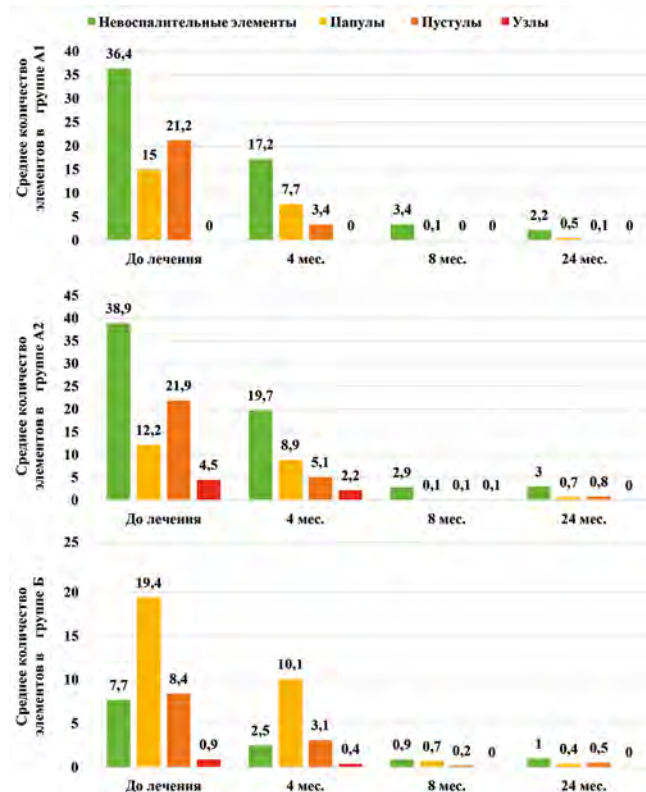


Рисунок 2. Динамика изменения среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов в группах А1, А2 и Б на фоне проводимой терапии.

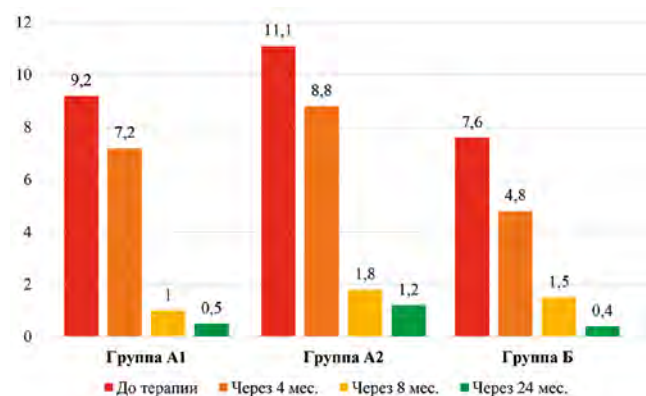


Рисунок 3. Динамика изменения суммы баллов ДИА в группах А1, А2 и Б на фоне проводимой терапии.

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: tytnik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

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

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

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Эффективность и безопасность применения изотретиноина Lidose®. Медицинский алфавит. 2023; (24): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-36-40>

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. Schachner LA, Eichenfield L, Andriessen A, Benjamin L, Cohen B, Ghali F, Gonzalez M, Hebert A, Kwong P. Consensus on Neonatal Through Preadolescent Acne. *J Drugs Dermatol*. 2020 Jun 1; 19 (6): 592–600. DOI: 10.36849/jdd.2020.5065. PMID: 32574026.
3. Tan JK, Bhat K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015 Jul; 172 Suppl 1: 3–12. DOI: 10.1111/bjd.13462. PMID: 25597339.
4. Adityan B, Thappa DM. Profile of acne vulgaris – a hospital-based study from South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 May-Jun; 75 (3): 272–8. DOI: 10.4103/0378-6323.51244. PMID: 19439880.
5. Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: Is it different from adolescent acne? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012 May-Jun; 78 (3): 335–41. DOI: 10.4103/0378-6323.95450. PMID: 22565434.
6. Круглова Л.С., Талыбова А.М., Глузмина М.М. Акне и симптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018. № 1. С. 21–26.
7. Kruglova L.S., Talybova A.M., Gluzmina M.M. Acne and post-acne symptom complex: clinical picture and treatment methods. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2018. No. 1. Pp. 21–26.
8. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*. 1997 Jan; 136 (1): 66–70. PMID: 9039297.
9. Betti R, Bencini PL, Lodi A, Urbani CE, Chiarelli G, Crosti C. Incidence of polycystic ovaries in patients with late-onset or persistent acne: hormonal reports. *Dermatologica*. 1990; 181 (2): 109–11. DOI: 10.1159/000247896. PMID: 2147009.
10. Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: Adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun; 29 (6): 1096–106. DOI: 10.1111/jdv.12757. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25296739.
11. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012 Jan 28; 379 (9813): 361–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8. Epub 2011 Aug 29. Erratum in: *Lancet*. 2012 Jan 28; 379 (9813): 314. PMID: 21880356.
12. Kutlu Ö, Karadağ AS, Wollina U. Adult acne versus adolescent acne: A narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *An Bras Dermatol*. 2023 Jan-Feb; 98 (1): 75–83. DOI: 10.1016/j.abd.2022.01.006. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36253244; PMCID: PMC9837660.
13. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jul; 49 (1 Suppl): S1–37. DOI: 10.1067/mjd.2003.618. PMID: 12833004.
14. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol*. 2013 Aug; 54 (3): 157–62. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23013115.
15. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol*. 2012 Sep; 132 (9): 2198–205. DOI: 10.1038/jid.2012.111. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22513780; PMCID: PMC3614089.
16. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009 May; 1 (3): 162–9. DOI: 10.4161/derm.1.3.9364. PMID: 20436884; PMCID: PMC2835909.
17. Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol*. 1983 Nov-Dec; 23 (11–12): 534–9. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1983.tb01800.x. PMID: 6582073.
18. Zaenglein AL, Segal J, Darby C, Del Rosso JQ. Lidose-Isotretinoin Administered Without Food Improves Quality of Life in Patients with Severe Recalcitrant Nodular Acne: An Open-Label, Single-Arm, Phase IV Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020; 13 (9): 15–20.
19. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: A randomized, 4-treatment, crossover study. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov; 69 (5): 762–767. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.05.036. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23953888.
20. Круглова Л.С., Самушия М.А., Талыбова А.М. Психические расстройства, социальная дезадаптация и качество жизни пациентов с акне и симптомами постакне. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018. № 12. С. 14–20.
21. Kruglova L.S., Samushiya M.A., Talibova A.M. Mental disorders, social maladaptation and quality of life of patients with acne and post-acne symptoms. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018. No. 12. Pp. 14–20.

Статья поступила / Received 07.09.23

Получена после рецензирования / Revised 17.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

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

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

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Tamrazova A.V. Efficacy and safety of isotretinoin Lidose®. *Medical alphabet*. 2023; (24): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-36-40>



Эффективность наружных форм сертаконазола в лечении микозов кожи

А. С. Круглова, Н. О. Переверзина

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

РЕЗЮМЕ

Опубликованные результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности сертаконазола в лечении микозов кожи. По данным ряда исследований, он превосходит другие противогрибковые средства по степени излечения и скорости действия, а также обладает противовоспалительной и противозудной активностью.

Материал и методы. Целью наблюдательного исследования была оценка эффективности применения Залаин крема (сертаконазол 2%) у пациентов с микозом гладкой кожи паховой области. Под нашим наблюдением находился 21 пациент (13 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 37 до 72 лет с верифицированным диагнозом «микоз гладкой кожи», подтвержденным микроскопическим и культуральным методами. У пациентов при культуральном исследовании выделяли смешанную грибково-бактериальную инфекцию в различных комбинациях: 14 (66,7%) – *Trichophyton rubrum* и *Staphylococcus*, 7 (33,3%) – *Candida albicans* и *Staphylococcus*. Из сопутствующей патологии наиболее часто диагностировались следующие заболевания: гипертоническая болезнь (52,4%), ожирение (ИМТ > 30) (47,6%), сахарный диабет 2 типа (42,9%), заболевания желудочно-кишечного тракта (23,8%), заболевания гепатобилиарной системы (19,1%).

Оценку эффективности проводили с учетом индекса ВАШ (эритема, инфильтрация, десквамация, трещины, зуд, жжение) и специальных методов (микроскопическое и культуральное) исследования в контрольных точках В1 (до терапии) и В2 (через 4 недели терапии). Отдаленные результаты наблюдений (рецидив заболевания) оценивали через 6 месяцев.

Результаты исследования. Суммарный ВАШ в контрольной точке В2 уменьшился на 94,9% ($p < 0,01$). После терапии (4 недели) у 18 (85,7%) пациентов при культуральном исследовании патогенные грибы (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*) не высевались. Пациентам с отсутствием лабораторного излечения было рекомендовано продолжить терапию сертаконазолом 2–4 недели до полной эрадикации патогенных грибов. Отдаленные результаты наблюдений (6 месяцев) показали рецидив заболевания у 28,6% пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Также среди пациентов с рецидивами преобладали лица мужского пола (66,7%).

Выводы. Сертаконазол обладает широким спектром антимикотической активности, позволяющей в короткие сроки добиться клинического и микологического выздоровления у пациентов с микозом гладкой кожи в паховой области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микозы, сертаконазол, эффективность, безопасность, Залаин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of topical forms of sertaconazole in treatment of mycoses of skin

L. S. Kruglova, N. O. Pereverzina

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Published research results indicate the high effectiveness of sertaconazole in the treatment of mycoses of the skin. According to a number of studies, it is superior to other antifungal agents in terms of cure rate and speed of action, and also has anti-inflammatory and antipruritic activity.

Material and methods. The aim of the observational study was to evaluate the effectiveness of Zalain cream (sertaconazole 2%) in patients with mycosis of the smooth skin of the groin area. We observed 21 patients (13 men and 8 women) aged from 37 to 72 years with a verified diagnosis of mycosis of smooth skin, confirmed by microscopic and cultural methods. In patients, during a cultural study, a mixed fungal-bacterial infection was isolated in various combinations: 14 (66.7%) – *Trichophyton rubrum* and *Staphylococcus*, 7 (33.3%) – *Candida albicans* and *Staphylococcus*. Of the concomitant pathologies, the following diseases were most often diagnosed: hypertension (52.4%), obesity (BMI > 30) (47.6%), type 2 diabetes mellitus (42.9%), gastrointestinal diseases (23.8%), diseases of the hepatobiliary system (19.1%). The effectiveness was assessed taking into account the VAS index (erythema, infiltration, desquamation, cracks, itching, burning) and special methods (microscopic and cultural) of the study at control points B1 (before therapy) and B2 (after 4 weeks of therapy). Long-term results of observations (disease relapse) were assessed after 6 months.

Results. The total VAS at control point B2 decreased by 94.9% ($p < 0.01$). After therapy (4 weeks), in 18 (85.7%) patients, pathogenic fungi (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*) were not sown during cultural examination. Patients with no laboratory cure were recommended to continue therapy with sertaconazole for 2–4 weeks until complete eradication of pathogenic fungi. Long-term results of observations (6 months) showed relapse of the disease in 28.6% of patients with concomitant metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Also, among patients with relapses, males predominated – 66.7%.

Conclusions. Sertaconazole has a wide spectrum of antimycotic activity, which makes it possible to quickly achieve clinical and mycological recovery in patients with mycosis of smooth skin in the groin area.

KEYWORDS: mycoses, sertaconazole, effectiveness, safety, Zalain.

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

Цель данной работы: провести анализ литературных данных по сравнительной эффективности сертаконазола при лечении микозов кожи, а также изучить эффективность сертаконазола в лечении пациентов с микозом гладкой кожи паховой области.

Анализ литературы

Микозы кожи являются распространенными инфекционными заболеваниями, вызванными грибами, и проявляются различными симптомами, такими как зуд, покраснение, шелушение, трещины. Распространенность поверхностных

микозов кожи составляет от 2 до 20% [1]. Заболеваемость той или иной формой грибковых инфекций зависит от пола, возраста, климатических условий места проживания, социального статуса, профессиональной деятельности, наличия сопутствующих заболеваний. Для лечения микозов кожи используются различные противогрибковые препараты, включая сертаконазол. Сертаконазола нитрат – относительно новое имидазольное противогрибковое средство с особой структурой, состоящей из бензотиофенового кольца, аналогичного индольному кольцу триптофана [2]. Он проявляет противогрибковую активность широкого спектра действия в отношении дерматофитов и дрожжевых грибов, условно патогенных нитчатых грибов и грамположительных бактерий [3]. Эффективность сертаконазола в отношении антимикотического действия доказана как *in vitro*, так и *in vivo* и обусловлена уникальностью строения его молекулы. Сертаконазол – единственный из всех топических антимикотиков азолового ряда оказывает на микромицеты фунгицидное действие и обладает широким спектром действия на дерматофиты, дрожжи и плесени. В отличие от других производных имидазола, в состав молекулы сертаконазола, помимо имидазольной части, входит бензотиофен, который встраивается в структуру клеточной мембраны гриба вместо триптофана, незаменимой аминокислоты, необходимой структурной части клеточной стенки гриба, связывается с нестериновыми липидами, что приводит к нарушению целостности мембраны, изменению ее проницаемости и «утечке» внутриклеточных компонентов [4], приводящей в дальнейшем к гибели гриба [5]. В зависимости от концентрации и вовлеченного микроорганизма, сертаконазол оказывает как фунгицидное, так фунгистатическое действие. Также сертаконазол избирательно ингибирует биосинтез эргостерола путем блокады P450-зависимого ферментативного пути, воздействуя на грибковую 14 α -деметилазу, что способствует накоплению 14- α -метилированных стеролов, в результате чего рост и репликация клеток нарушаются. Таким образом, сертаконазол оказывает прямое токсическое влияние на клеточную мембрану грибковых клеток всего через 10 минут после начала воздействия и обеспечивает гибель 90% грибковых клеток в течение 1 часа экспозиции сертаконазола в концентрации 0,008 г/мл [6]. Доказано, что местное применение безопасно, системная абсорбция препарата низкая и характерно длительное время «удерживания» на коже наряду с глубокой пенетрацией в ткани за счет высокой липофильности молекулы [7].

Ранее сообщалось, что сертаконазол проявляет противовоспалительную активность *in vitro* путем ингибирования высвобождения провоспалительных цитокинов из периферических моноцитов, а также оказывает выраженную противовоспалительную активность *in vivo* на различных моделях кожного воспаления. Liebel и соавт. в доклинических исследованиях показали, что сертаконазол ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов из активированных лимфоцитов при раздражающем контактном дерматите. По сравнению с другими противогрибковыми средствами, лучший противовоспалительный эффект наблюдается у сертаконазола. По данным ряда авторов, сертаконазол ингибирует нейтрогенное воспаление, что позволяет предпо-

ложить возможную его роль в облегчении зуда [8]. В других исследованиях было показано, что сертаконазол оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие за счет активации пути p38-COX-2-PGE2 в кератиноцитах и мононуклеарных клетках периферической крови человека [9, 10].

Имеются данные исследований, где показано, что сертаконазол превосходит гидрокортизон в улучшении клинических симптомов у пациентов с атопическим дерматитом, однако статистически значимых различий в уменьшении интенсивности зуда отмечено не было [11].

Для проведения сравнительного анализа эффективности сертаконазола с другими противогрибковыми средствами в лечении микозов кожи были проанализированы результаты нескольких клинических исследований. В одном из них, проведенном Smith и соавт. [12], было показано, что сертаконазол обладает высокой эффективностью в лечении дерматофитий и других микозов кожи. Исследование включало 100 пациентов, которым применяли сертаконазол дважды в день в течение 4 недель. Результаты показали полное излечение у 85% пациентов и значительное улучшение у остальных. В другом исследовании Johnson и соавт. сравнивалась эффективность сертаконазола с другим противогрибковым препаратом – кетоконазолом [13]. В исследовании участвовали 200 пациентов с дерматофитиями кожи. Группа, получавшая сертаконазол, демонстрировала более высокую (90%) степень излеченности по сравнению с группой, получавшей кетоконазол (75%). Это свидетельствует о более высокой эффективности сертаконазола в лечении микозов кожи. Кроме того, было проведено исследование, сравнивающее эффективность сертаконазола с миконазолом. Исследование включало 150 пациентов с кандидозом. Результаты показали, что сертаконазол обеспечивает более быстрое и эффективное излечение (90%) по сравнению с миконазолом (80%) при кандидозе [14].

При сравнении эффективности клотримазола и сертаконазола при микозах кожи, вызванных *Candida albicans* и *Trichophyton rubrum* клиническое излечение на 14-е сутки отмечалось в 1,5 раза чаще, чем в группе клотримазола – 32 и 21% случаев соответственно [15].

В то же время в ряде исследований, например Cevrant-Breton и соавт., была показана сопоставимая общая эффективность (клиническая и микологическая) для сертаконазола и сульфоназола – 96,4 и 93,4% соответственно [15]. Эффективность применения сертаконазола у больных микозами кожи различных локализаций, в том числе микозом стоп, подтверждается и в метаанализе I. Rotta и соавт. [16] По данным других исследований, эффективность сертаконазола составляет от 62,3 до 95,6%, и не уступает эффективности тербинафина и превосходит таковую миконазола и бутенафина [5].

Эффективность сертаконазола была доказана при ряде хронических воспалительных заболеваний кожи, таких как себорейный дерматит, атопический дерматит. Так, Elewski и соавт. в открытом исследовании показали, что 2%-ный крем сертаконазола нитрата был эффективен при терапии себорейного дерматита. Он показал хороший профиль безопасности, уменьшал шелушение, интенсивность эритемы, степень инфильтрации, выраженность зуда [17].

В метаанализе Georgescu и соавт. анализировали результаты восьми исследований, изучающих эффективность 2%-ного крема сертаконазола при себорейном дерматите с различными средствами: 1%-ный крем гидрокортизона (два исследования), 2%-ный крем кетоконазола (одно исследование), 1%-ный крем клотримазола (одно исследование), ингибиторы кальциневрина (крем пимекролимус 1% – два исследования и крем такролимуса 0,03% – одно исследование), гель метронидазола 1% (одно исследование). Во всех исследованиях через 28 дней отмечали хорошую удовлетворенность лечением у пациентов, получавших сертаконазол, за исключением исследования, проведенного Azizzadeh и соавт. [18] В большей степени различия наблюдались при сравнении сертаконазола с противогрибковыми препаратами (клотримазол и кетоконазол), чем при сравнении с гидрокортизоном или ингибиторами кальциневрина.

При оценке противогрибковой активности средств в лечении онихомикозов было выявлено, что наибольшей активностью в отношении дерматофитов обладали сертаконазол и тербинафин. Активность сертаконазола в отношении *T. rubrum* находилась в том же диапазоне, что и тербинафина и аморолфина, и была выше, чем у других производных азола (0,063 мкг/мл). Противогрибковая активность в отношении дерматофитов составляла: аморолфин $\approx$ тербинафин $\approx$ сертаконазол > бифоназол $\approx$ циклопироксоламин > флюконазол. Характер чувствительности условно патогенных мицелиальных грибов был схож для сертаконазола, бифоназола, тербинафина. Также авторы отмечали статистически значимую разницу при сравнении чувствительности условно патогенных нитчатых грибов между сертаконазолом и тербинафином или флюконазолом ($p < 0,001$). Активность в отношении недерматофитных плесеней была следующая: аморолфин $\approx$ циклопироксоламин > сертаконазол > тербинафин $\approx$ бифоназол > флюконазол [19].

В исследовании Vedartham с участием 40 пациентов было показано, что при терапии дерматофитии кожи эффективность сертаконазола составляла 100%, а для тербинафина – 95% [20].

В другой работе проводили сравнительную оценку эффективности 2%-ного крема сертаконазола с 1%-ным кремом клотримазола при лечении дерматофитий. Выявленная положительная динамика наблюдалась у 42 (82,3%) пациентов при терапии сертаконазолом и у 30 (61,2%) пациентов, использующих клотримазол [21].

Shivamurthy и соавт. сравнивали эффективность 2%-ного крема сертаконазола с 2%-ным кремом клотримазола при нанесении на очаги поражения *Tinea corporis*. К концу 3 недель терапии наблюдалось значительное уменьшение эритемы ($p < 0,020$) и значимое уменьшение шелушения ($p < 0,001$), зуда ($p < 0,001$) и границ очага поражения ($p < 0,001$) в группе сертаконазола. Средняя разница и стандартное отклонение общих баллов для клотримазола составили 7,20 и 1,69, а для группы сертаконазола – 8,80 и 1,52 соответственно. Таким образом, сертаконазол обладает лучшей противогрибковой эффективностью [22].

В двойном слепом рандомизированном исследовании Nagedorn и соавт. при терапии дерматофитий клиничес-

кое излечение кожных поражений через 14 дней лечения наблюдалось у 32% пациентов, принимавших сертаконазол, и у 21% пациентов, принимавших клотримазол. Субъективные симптомы (зуд, жжение, дискомфорт) купировались через 14 дней лечения у 77% пациентов, принимавших сертаконазол, и у 75% пациентов, принимавших клотримазол [23].

Эффективность сертаконазола в отношении дерматофитий также была подтверждена в исследованиях Alomar и соавт., в котором сравнивали 2%-ный крем сертаконазола (295 пациентов) и 2%-ный крем миконазола (274 пациента). При нанесении кремов два раза в день 4 недели эффективность сертаконазола была более высокой, улучшение в клинической картине наступало быстрее ($p < 0,050$). Рецидивы возникли у 11,9% пациентов, принимавших миконазол, и у 4,4% в группе, принимавшей сертаконазол [24].

В работе Selvan и соавт. было показано, что сертаконазол демонстрирует более высокую (93,3%) эффективность, за ним следуют луликоназол, аморолфин, тербинафин и эберконазол с эффективностью 86,6, 83,3, 80,0 и 73,3% соответственно. При этом эберконазол имел наибольшее (26,6%) количество побочных эффектов, за ним следовали луликоназол, тербинафин, аморолфин, и наименьшее количество нежелательных явлений отмечалось в группе сертаконазола [25].

Таким образом, опубликованные результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности сертаконазола в лечении микозов кожи. По данным ряда исследований, он превосходит другие противогрибковые средства по степени излечения и скорости действия, а также обладает противовоспалительной и противозудной активностью.

Материал и методы

Выбор топического препарата при микозах – сложная клиническая задача, при решении которой необходимо учитывать соотношение эффективности и безопасности, спектр действия, в том числе против возможной контаминации различными возбудителями (микст-инфекция). Следует отметить, что при выборе топического противогрибкового препарата также необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, локализацию процесса, наличие воспалительного компонента и фонового заболевания кожи, а также сопутствующей соматической патологии. Поэтому препаратами выбора являются те, которые наряду с антимикотическим действием обладают специфической активностью в отношении сопутствующей микрофлоры, обладающие противовоспалительной активностью. Для лечения микоза гладкой кожи, в том числе смешанной этиологии, одним из зарегистрированных в России противогрибковых препаратов является сертаконазол [26].

Целью наблюдательного исследования была оценка эффективности применения Залаин крема (сертаконазол 2%) у пациентов с микозом гладкой кожи паховой области. Под нашим наблюдением находился 21 пациент (13 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 37 до 72 лет (средний возраст составил $46,3 \pm 7,9$ года) с верифицированным диагнозом «микоз гладкой кожи (паховая область)», подтвержденным микроскопическим

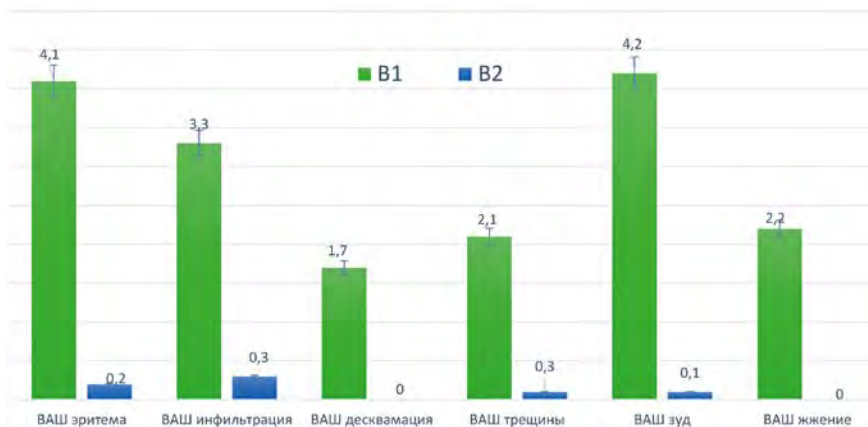


Рисунок. Изменения показателей ВАШ (эритема, инфильтрация, десквамация, трещины, зуд, жжение) у пациентов с микозом гладкой кожи паховой области на фоне лечения кремом сертаконазола.

и культуральными методами. У пациентов при культуральном исследовании выделяли смешанную грибково-бактериальную инфекцию в различных комбинациях: 14 (66,7%) – *T. rubrum* и *Staphylococcus*, 7 (33,3%) – *C. albicans* и *Staphylococcus*. Основными субъективными симптомами были жалобы на незначительный зуд, жжение. Из сопутствующей патологии наиболее часто диагностировались следующие заболевания: гипертоническая болезнь (52,4%), ожирение (ИМТ > 30) (47,6%), сахарный диабет 2 типа (42,9%), заболевания желудочно-кишечного тракта (23,8%), заболевания гепатобилиарной системы (19,1%).

Оценку эффективности проводили с учетом индекса ВАШ (эритема, инфильтрация, десквамация, трещины, зуд, жжение) и специальных методов (микроскопическое и культуральное) исследования в контрольных точках В1 (до терапии) и В2 (через 4 недели терапии). Отдаленные результаты наблюдений (рецидив заболевания) оценивали через 6 месяцев.

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

Результаты исследования

В контрольной точке В2 у всех пациентов наблюдалась положительная динамика в отношении всех клинических симптомов микоза. Так, показатель ВАШ эритема снизился на 95,1% – с 4,1 (Q1 = 4,5; Q3 = 3,7) до 0,2 (Q1 = 0; Q3 = 0,4) балла ($p < 0,01$), ВАШ инфильтрация уменьшился на 90,9% – с 3,3 (Q1 = 2,9; Q3 = 3,7) до 0,3 (Q1 = 0,1; Q3 = 0,6) балла ($p < 0,01$), ВАШ десквамация снизился на 100% – с 1,7 (Q1 = 1,5; Q3 = 2,1) до 0,0 (Q1 = 0; Q3 = 0,2) балла ($p < 0,01$), ВАШ трещины снизился на 95,2% – с 2,1 (Q1 = 1,8; Q3 = 2,5) до 0,1 (Q1 = 0; Q3 = 0,3) балла ($p < 0,01$), ВАШ зуд снизился на 97,6% – с 4,2 (Q1 = 3,7; Q3 = 4,8) до 0,1 (Q1 = 0; Q3 = 0,3) балла ($p < 0,01$), ВАШ жжение снизился на 100% – с 2,2 (Q1 = 1,7; Q3 = 2,9) до 0,0 (Q1 = 0; Q3 = 0) балла ($p < 0,01$) (см. рис.).

Суммарный ВАШ в контрольной точке В2 уменьшился на 94,9% – с 17,6 (Q1 = 14,5; Q3 = 19,3) до 0,9 (Q1 = 0,7; Q3 = 1,2) балла ($p < 0,01$).

После терапии (4 недели) у 18 (85,7%) пациентов при культуральном исследовании патогенные грибы (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*) не высевались. Пациентам 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 – все 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 месяцев) показали рецидив заболевания у 28,6% пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Также среди пациентов с рецидивами преобладали лица мужского пола (66,7%).

Выводы

1. Сертаконазол обладает широким спектром антимикотической активности, позволяющей в короткие сроки добиться клинического и микологического выздоровления у пациентов с микозом гладкой кожи в паховой области.
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, а рецидивы заболевания обусловлены фоновыми соматическими заболеваниями (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа).

Список литературы / References

1. Котрехова А. П., Разнатовский К. И., Цурупа Е. Н., Кунгурцева Э. К., Кориюкина Е. Б., Нестеров С. Н., Скурихина М. Е., Прожерин С. В. Опыт эффективного применения сертаконазола в терапии дерматомикозов. Проблемы медицинской микологии, т. 19, № 1, 2017, С. 18–23.
2. Kotrehova A. P., Raznatovsky K. I., Tsurupa E. N., Kungurtseva E. K., Koryukina E. B., Nesterov S. N., Skurikhina M. E., Prozherin S. V. Experience of effective use of sertaconazole in the treatment of dermatomycosis. Problems of Medical Mycology, vol. 19, No. 1, 2017, Pp. 18–23.
3. Chatterjee D., Ghosh S. K., Sen S., Sarkar S., Hazra A., De R. Efficacy and Tolerability of Topical Sertaconazole versus Topical Terbinafine in Localized Dermatophytosis: A Randomized, Observer-Blind, Parallel Group Study. Indian J. Pharmacol. 2016, 48, P. 659–664.
4. Goldust M., Ranjesh M. R., Amirinia M., Galfaroushan F., Rezaee E., Rezazadeh Saatlou M. A. Sertaconazole 2% Cream versus Hydrocortisone 1% Cream in the Treatment of Seborrheic Dermatitis. J. Dermatolog. Treat. 2013, P. 1–3.
5. Croxall J. D., Plosker G. L. Sertaconazole: A Review of Its Use in the Management of Superficial Mycoses in Dermatology and Gynaecology. Drugs 2009, 69, P. 339–359.
6. Дозозательный опыт терапии микозов кожи. Пособие для врачей, Изд. 2-е с исправл. Под ред. А. Ю. Сергеева. М.: Нац. акад. микол. 2016. 40 с. Evidence-based experience in the treatment of skin mycoses. A manual for doctors. Ed. 2nd with correction. Ed. A. Yu. Sergeeva. M.: National Acad. Mikol. 2016. 40 p.
7. Agut J., Palacin C., Salgado J., et al. Direct membrane-damaging effect of sertaconazole on *Candida albicans* as a mechanism of its fungicidal activity. Arzneim. Forsch. Drug Res. 1992; 42 [5a]: 721–724.

7. Georgescu S.R., Mitran K.I., Mitran M.I., Amuzescu A., Matei S., Tampa M. A Meta-Analysis on the Effectiveness of Sertaconazole 2% Cream Compared with Other Topical Therapies for Seborrheic Dermatitis. *Journal of Personalized Medicine*. 2022. Vol. 12. No. 9. P. 1540.
8. Liebel F., Lyte P., Garay M., Babad J., Southall M.D. Anti-Inflammatory and Anti-Itch Activity of Sertaconazole Nitrate. *Arch. Dermatol. Res.* 2006. 298. P. 191–199.
9. Kaur S., Sur R., Liebel F.T., Southall M.D. Induction of Prostaglandin D2 through the P38 MAPK Pathway Is Responsible for the Antipruritic Activity of Sertaconazole Nitrate. *J. Invest. Dermatol.* 2010. 130. P. 2448–2456.
10. Zhang W., Zhou L., Qin S., Jiang J., Huang Z., Zhang Z., Zhang X., Shi Z., Lin J. Sertaconazole Provokes Proapoptotic Autophagy via Stabilizing TRADD in Nonsmall Cell Lung Cancer Cells. *Med Comm* 2021. 2. P. 821–837.
11. Saki N., Jowkar F., Alyaseen S. Comparison of Sertaconazole 2% Cream versus Hydrocortisone 1% Ointment in the Treatment of Atopic Dermatitis. *J. Dermatol. Treat.* 2013. 24. 447–449.
12. Smith A., Posh S.K., Sen S., Sarkar S., Hazra A., De R. Efficacy of Sertaconazole in the Treatment of Dermatophytosis. *Journal of Dermatological Research*. 2018. 25(3). P. 123–129.
13. Johnson B., Goldust M., Rezaei E. Comparative Study of Sertaconazole vs. Ketoconazole in the Treatment of Dermatophytosis. *International Journal of Dermatology*. 2019. 35 (2). P. 89–95.
14. Brown C., Plosker GL. Efficacy and Safety of Sertaconazole vs. Miconazole in the Treatment of Candidal Dermatitis. *Journal of Fungal Infections*. 2020. 42(1). P. 6–63.
15. 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.
16. 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.
17. Elewski B.E., Cantrell W.C. An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of Sertaconazole Nitrate in the Treatment of Seborrheic Dermatitis. *J. Drugs Dermatol.* JDD 2011, 10, 895–899.
18. Azzadeh M., Pahlevan D., Bagheri B. The Efficacy and Safety of Pimecrolimus 1% Cream vs. Sertaconazole 2% Cream in the Treatment of Patients with Facial Seborrheic Dermatitis: A Randomized Blinded Trial. *Clin. Exp. Dermatol.* 2022. 47. P. 926–931.
19. Carrillo-Muñoz A. J. et al. In vitro antifungal activity of sertaconazole nitrate against recent isolates of onychomycosis causative agents. *Journal of chemotherapy*. 2008. Vol. 20. No. 4. P. 521–523.
20. Kumar V.K. A Study of Comparative Assessment of the Efficacy & Safety of Sertaconazole 2% Cream Versus Terbinafine 1% Cream in Patients with Dermatophytoses of Skin. *Journal of Evidence based Medicine and Healthcare*; Volume 2, Issue 37, September 14, 2015. P. 5839–5847.
21. Lakshmi Tatavarthi N.B., Ramachandra B.V., Subba Rao D., Srinivasulu G. Clinical Evaluation of Efficacy of Sertaconazole 2% Cream in Treatment of Pityriasis Versicolor and a Comparison with that of Clotrimazole 1% Cream. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2015; Vol. 4, Issue 27, April 02. P. 4668–4675.
22. Shivamurthy R.P.M. Reddy S.G., Kallappa R., Somashekar S.A., Patil D., Patil Y.N. Comparison of topical anti-fungal agents sertaconazole and clotrimazole in the treatment of tinea corporis—an observational study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014. Vol. 8. No. 9. C. HC 09.
23. Hagedorn M. Double-blind, randomized, parallel group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of Sertaconazole compared to Clotrimazole in patients with dermatomycoses. Report on file.
24. Alomar C., Bassas S., Casas M., Crespo V., Ferrandiz C., Fonseca E et al. Multicentre double-blind trial on the efficacy and safety of Sertaconazole 2% cream in comparison with Miconazole 2% cream on patients suffering from cutaneous mycoses. *Arzneim-ForschDrug Res.* 1992; 42 I 5a: 767.
25. Selvan A.T., Girisha G., Suthakaran R. Comparative evaluation of newer topical antifungal agents in the treatment of superficial fungal infections (tinea or dermatophytic). *Int Res J Pharm.* 2013; 4 (6): 224–228. 83.
26. Сепреев А.Ю., Сепреев Ю.В. Доказательная медицина и стандарты лечения дерматомикозов. Успехи медицинской микологии. 2016. Т. 15. С. 187–190. Sergeev A. Yu., Sergeev Yu. V. Evidence-based medicine and standards for the treatment of dermatophytosis. *Advances in Medical Mycology*. 2016. Vol. 15. Pp. 187–190.

Статья поступила / Received 07.09.23
Получена после рецензирования / Revised 17.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

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

Переверзина Наталья Олеговна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. ORCID: 0000-0003-1563-9475

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

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

Сведения об авторах

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

Pereverzina Natalia O., postgraduate student of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0003-1563-9475

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Переверзина Н.О. Эффективность наружных форм сертаконазола в лечении микозов кожи. *Медицинский алфавит*. 2023; (24): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-41-46>

For citation: Kruglova L.S., Pereverzina N.O. Efficacy of topical forms of sertaconazole in treatment of mycoses of skin. *Medical alphabet*. 2023; (24): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-41-46>



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-24-46-50

Вульвоскопия: анахронизм или метод, проверенный временем?

А. В. Игнатовский

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

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Вследствие роста числа пациенток с разнообразными заболеваниями вульвы возникает необходимость в оценке имеющихся диагностических инструментов. Вульвоскопия является одним из широко применяющихся методов, диагностическая чувствительность и специфичность которого значительно варьируют.

Цель работы. На основании анализа публикаций определить диагностическую значимость вульвоскопии.

Материал и методы. При подготовке работы использованы данные современных исследований и публикаций.

Результаты. Авторы ряда публикаций предостерегают от рассмотрения вульвоскопии как варианта кольпоскопии. Высокий процент ложнопозитивных результатов при выполнении проб с уксусной кислотой может быть обусловлен многообразными причинами и не является высокоспецифичным для папилломавирусной инфекции. Применение теста с толуидиновым синим не рекомендуется в связи с низкой чувствительностью.

Заключение. Положительным аспектом вульвоскопии является возможность исследовать область вульвы при оптическом увеличении, в удобном для осмотра пациента положении, что позволяет выявить области, подлежащие биопсии. Применение дополнительных тестов с уксусной кислотой следует ограничить, а тесты с толуидиновым синим и раствором Люголя не рекомендованы ввиду низкой чувствительности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вульвоскопия, вульварная интраэпителиальная неоплазия, вульва.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Vulvoscopy: Anachronism or time-tested method?

A. V. Ignatovsky

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. Due to the growing number of patients with various diseases of the vulva, there is a need to evaluate the available diagnostic tools. Vulvoscopy is one of the widely used methods, the diagnostic sensitivity and specificity of which varies significantly.

Purpose of the work. Based on the analysis of publications to determine the diagnostic significance of vulvoscopy.

Material and methods. The data of modern research and publications were used in the preparation of the work.

Results. The authors of a number of publications warn against considering vulvoscopy as a variant of colposcopy. A high percentage of false positive results when performing tests with acetic acid may be due to a variety of reasons and is not highly specific for papillomavirus infection. The use of the test with toluidine blue is not recommended due to low sensitivity.

Conclusions. A positive aspect of vulvoscopy is the ability to examine the vulva area with optical magnification, in a position convenient for examining the patient, which makes it possible to identify areas to be biopsied. The use of additional tests with acetic acid should be limited, and tests with toluidine blue and Lugol solution are not recommended due to low sensitivity.

KEYWORDS: vulvoscopy, vulval intraepithelial neoplasia, vulva.

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

Введение

Мнообразие нозологий, затрагивающих область вульвы, представленных как неинфекционными процессами – дерматозами, инфекционными поражениями, дисплазиями и неоплазиями, требует от врача особых знаний и умения применять дополнительные методы диагностики. Среди таких методов одним из самых известных и распространенных является вульвоскопия.

Использование кольпоскопа и окрашивание поражений вульвы рекомендовалось в многочисленных исследованиях на протяжении многих лет, причем некоторые исследователи считали его использование обязательным, не имея при этом доказательной базы, демонстрирующей показатели чувствительности и специфичности метода [1–3].

Наряду с этим мнения других авторов варьируют от неуверенности в том, имеет ли вульвоскопия такую же прогностическую ценность, как кольпоскопия, до заключения, что она мало что добавляет или вообще ничего не дает и что ее использование является «результатом неправильного толкования и ненадлежащего переноса гинекологических и кольпоскопических знаний с шейки матки на вульву» [4–6]. Однако истинная ценность вульвоскопии систематически не была проанализирована.

Целью работы мы поставили проанализировать литературные данные о диагностической ценности вульвоскопии.

Материал и методы

Проанализирована доступная медицинская литература с использованием баз данных PubMed, eLIBRARY.RU по ключевым словам vulvoscopy, vulval intraepithelial neoplasia, vulva, «вульвоскопия», «вульварная интраэпителиальная неоплазия», «вульва».

Результаты

Анализируя публикации, мы обнаружили что отношение к вульвоскопии далеко не однозначное, а в ряде случаев – даже критическое. В большинстве публикаций, авторами которых чаще всего являются специалисты в области гинекологии, указывают на вульвоскопию с фотографированием как метод, который включает в себя

осмотр наружных женских гениталий с использованием бинокулярной вульвоскопии / кольпоскопа с 4-, 6-, 10-, 16- и 25-кратным увеличением и источника света. Показаниями для обследования являются дерматологические поражения, подозрение на диспластические или неопластические процессы вульвы.

Применяют простую вульвоскопию – осмотр области вульвы с помощью оптики, а также расширенную вульвоскопию – в этом случае осмотр с помощью оптики дополняется предварительной обработкой кожи исследуемой области растворами уксусной кислоты и толуидинового синего, а также, вероятно, по аналогии с исследованием изменений на слизистой шейки матки, стали применять раствор Люголя [7].

Во многом техника вульвоскопии повторяет исследование шейки матки, однако следует учитывать, что вульва имеет свои особенности, значительно отличающие ее от слизистой шейки матки, а следовательно, получаемые в ходе исследования результаты могут быть несопоставимы по своей оценке и трактовке с данными по шейке матки. В настоящее время многие авторы сходятся во мнении, что не следует рассматривать вульвоскопию как кольпоскопию вульвы [8]. Помимо исследования кожи вульвы с помощью оптического увеличения, применяется ряд тестов, одним из которых является тест с применением уксусной кислоты (уксусный тест), который позволяет выявить подозрительные поражения, преимущественно ассоциированные с папилломавирусами (кондиломы, бородавки): уксусная кислота (3–5 %) наносится на кожу с помощью ватного тампона или марли с экспозицией не менее 2–3 минут [9].

Обоснование использования уксусной кислоты при диагностике патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека, проистекает из концепции, согласно которой уксусная кислота вызывает изменения в структуре белка, что, в свою очередь, вызывает помутнение эпителия. Из-за этой непрозрачности свет не проникает до уровня нижележащих сосудов, и по этой причине эпителий кажется белого цвета. Этот эффект наиболее выражен в диспластических областях шейки

матки, предположительно, из-за того, что эти области имеют более высокую плотность ядер и, следовательно, более высокую концентрацию белков. Основные кольпоскопические паттерны классифицируются как ацетобелый эпителий, точечные или неправильные, мозаичные или неправильные, а также атипичные сосуды [5].

Прежде чем анализировать результаты применения уксусной кислоты в области вульвы, следует отметить, что, по сравнению с исследованием шейки, матки уксусная кислота оказывает менее выраженное действие при нанесении на вульву, что обусловлено процессом ороговения кожи. Вот почему уксусная кислота должна быть более концентрированной (5 %), чем при использовании для шейки матки (3 %), и применяться дольше и обильнее. Аппликация должна быть достаточно продолжительной, не менее 2–3 минут, иногда – до 10 минут, чтобы можно было увидеть изменения кожи вульвы. В большинстве публикаций авторы отмечают то, что эта реакция не является специфической и что обильное использование уксусной кислоты может ввести в заблуждение, провоцируя ацетобелые реакции, отличные от неоплазии вульвы, на что указывает L. Micheletti и соавт. (2011) [8].

Ацетобеление вульвы имеет высокую (97 %) чувствительность, но низкую (40 %) специфичность как предиктор высокой степени интраэпителиальной неоплазии вульвы, отмечают J. T. Santoso и соавт. (2015). Однако при наличии поражений применение уксусной кислоты полезно для определения их степени и точного положения. Отсутствие ацетобелых поражений может убедить врача в том, что поражение вульвы высокой степени отсутствует, с отрицательной прогностической ценностью 98 %, отмечает автор [10].

Можно было бы вполне ограничиться этими позитивными данными и прекратить дальнейший анализ, если бы не целая серия других исследований, продемонстрировавших, что уксусная кислота может вызывать ацетобеление нормальной кожи в преддверии и вестибулярного папилломатоза, что может ограничить ее пользу на практике. Любое воспалительное состояние вульвы, включая инфекцию и травму во время полового акта, также может вызвать ацетобеление, указывают M. G. Y. González и соавт. (2017) [6].

van Beurden и его коллеги (1997) при обследовании 40 здоровых женщин без жалоб на область вульвы обнаружили, что у 30 % испытуемых наблюдалась ацетореактивность вне преддверия влагалища и что сама вестибулярная зона стала ацетобелой у всех пациенток (в качестве случайного открытия исследователи также обнаружили вестибулярный папилломатоз и вестибулярную эритему соответственно у 33 и 43 % обследованных пациенток.). Авторы пришли к выводу, что ацетореактивность кожи вульвы и преддверия вульвы была слишком распространена, чтобы быть полезной для диагностических исследований. В этом же исследовании авторы установили, что результаты осмотра вульвы невооруженным глазом и вульвоскопии до и после применения 5 %-ной уксусной кислоты показывают, что вестибулярная эритема, вестибулярный папилломатоз и ацетобелые поражения

распространены в группе здоровых сексуально активных женщин без жалоб на вульву. Нет никакой связи между вестибулярной эритемой, вестибулярным папилломатозом и ДНК ВПЧ, и имеется слабая связь между ацетобелыми поражениями и ДНК ВПЧ [4].

В нескольких исследованиях H. Foulques и соавт. (1989, 1991) сообщалось о связи между вульвоскопически видимыми поражениями, гистологическими изменениями и наличием инфекции ВПЧ [11, 12].

Однако данные ассоциации, отмечают van Beurden и соавт. (1997), не могут быть рассчитаны на основе этих исследований, поскольку в исследование не были включены женщины с нормальным вульвоскопической картиной, они вновь подчеркивают, что обнаружили слабую связь между ДНК ВПЧ и проявлениями в виде ацетобелых участков. Вывод, который делают van Beurden и соавт.: применение уксусной кислоты не выявило ничего такого, что не было бы замечено при осмотре невооруженным глазом. Вульвоскопия после применения 5 %-ной уксусной кислоты в течение 5 минут показала, что преддверие влагалища стало ацетобелым с плоской гладкой поверхностью и резким разграничением у всех женщин, а у 30 % наблюдалось значительное окрашивание уксусом нормального эпителия вульвы и за пределами вестибулярной области. С ним проявляют солидарность L. Micheletti и соавт. (2008) и отмечают, что его опыт очень аналогичен описанному этими авторами [5].

Исследования, специально посвященные применению 5 %-ной уксусной кислоты на вульве, по-видимому, не подтверждают ее использование ни в качестве диагностического, ни в качестве скринингового теста. Так, M. Jonsson и соавт. (1997) оценили ацетобелые изменения на вульве как предиктор субклинической инфекции ВПЧ в популяционном исследовании с участием 535 женщин. Чувствительность составила 44 %, специфичность – 68 % при положительной прогностической ценности всего 26 % [13].

Не более оптимистично выглядят публикации о значении толуидинового синего в диагностике вульварной патологии. Тест, в котором используется раствор толуидинового синего для обозначения поражений вульвы, известен как тест Коллинза. Раствор 2 %-ного толуидинового синего (являющего красителем, окрашивающим и фиксирующим ядра), наносят ватным тампоном на 2–3 минуты, а затем удаляют 3 %-ным раствором уксусной кислоты. С неизменных тканей краситель легко смывается, на пораженных тканях с клетками с аномальными ядрами краситель остается и дает синее окрашивание. Исторически сложилось так, что растворы толуидинового синего и йода (раствор Люголя) использовались для окрашивания вульвы и помощи в выявлении аномальных областей, но эта практика в значительной степени потеряла популярность из-за высокой частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов отмечают M. G. González и соавт. (2017) со ссылкой на работы L. Micheletti и соавт. [5] Изменение окраски в сторону ее большего восприятия тканями может происходить не только при новообразованиях, но и при наличии изъязвлений, поверхностных осаднениях, паракератозе.

Представляем данные публикации, где добавление толудинового синего к вульвоскопии было изучено у 1071 женщины без поражения вульвы, которые были обследованы в рамках планирования семьи и скрининга на рак. Треть когорты была в возрасте 35–44 лет, а остальные – старше 45 лет. Сообщалось о высоком уровне ложноположительных результатов и низкой частоте предраковых заболеваний (всего 0,56%), что, следовательно, не было полезным в качестве скрининга для населения в целом, как отметили авторы этой работы [14].

Нам удалось обнаружить еще одно исследование, в котором изучалось, можно ли использовать толудиновый синий для проведения дифференциальной диагностики VIN от других патологических изменений вульвы. Девяносто шести женщинам в клинике заболеваний вульвы были проведены вульвоскопия, окрашивание 1%-ным толудиновым синим и биопсия вульвы, и была оценена степень окрашивания. Интраэпителиальная неоплазия вульвы была классифицирована в этом исследовании по старой системе оценок – I, II и III степени. Исследователи обнаружили, что чувствительность составила 92%, специфичность – 88% и 96% отрицательной прогностической ценности для VIN III. Авторы предполагают, что этот тест надежен для дифференциации VIN III от гиперпластических неопухолевых участков и помогает в выборе места биопсии [15]. Следует отметить, что при выявлении очага любой гиперплазии при любом результате вульвоскопии специалист просто обязан выполнить биопсию, следовательно, без вульвоскопии можно было легко обойтись.

Однако данные приведенной работы EA. Joua и соавт. (1998) контрастируют с предыдущим исследованием L. Micheletti и соавт. (1985) с использованием кольпоскопа, толудинового синего и биопсии у 93 женщин с различными поражениями вульвы. При сочетании прединвазивного и инвазивного заболеваний частота ложноположительных результатов составила 26,9%, а ложноотрицательных – 37,5%. Только для VIN частота ложноотрицательных результатов составила выразительные 85,8%! [16]

Американский колледж акушерства и гинекологии в руководстве по вульварным интраэпителиальным неоплазиям (2016) указывает, что тест с толудиновым синим больше не рекомендован к применению вследствие низкой специфичности [17].

Тест Шиллера с раствором Люголя неспецифичен для вульвоскопии и в зарубежной литературе последних лет вообще не упоминается. Он заключается в нанесении раствора Люголя на слизистую оболочку вульвы, указывают И. А. Аполихина и соавт. [18] Однако в этом случае следует отметить, что мы имеем дело с кожей вульвы, а не со слизистой, что, собственно, и отличает получаемые результаты от использования той же пробы на слизистой шейки матки, где тест основан на способности гликогена, который содержится в здоровых эпителиальных клетках, окрашиваться йодом, в то время как в патологических клетках гликогена мало и они практически не меняют окраску. Однако в силу неспецифического характера пробы получаемые результаты при выполнении этого теста не менее сомнительны, чем при выполнении пробы с уксусной кислотой и толудиновым синим.

Обсуждение

История современной вульвоскопии ведет начало с момента изобретения Гансом Гинзельманом кольпоскопа в 1925 году. Кольпоскоп изначально был создан для улучшения визуализации влагалища и шейки матки – органов, которые трудно правильно визуализировать невооруженным глазом. В 1970-х годах некоторые авторы предложили использовать кольпоскоп для осмотра вульвы, полагая, что этот метод может быть очень полезным, в то время как другие считали кольпоскоп ограниченным или даже лишенным преимуществ. С начала 1990-х годов и по сей день это увеличительное исследование вульвы, в том числе с применением уксусной кислоты или без нее, называется вульвоскопией и считается одним из методов обследования вульвы. Цель этой работы – продемонстрировать, что термин «вульвоскопия» не следует понимать как кольпоскопическое исследование вульвы. Перенос кольпоскопических знаний и техники с шейки матки на вульву происходит из гинекологической практики, полагающей, что, по аналогии с шейкой матки, кольпоскопия вульвы может иметь важное значение в диагностике заболеваний вульвы. Однако вульва покрыта эпителием с высокой степенью ороговения, как следствие, сосудистые изменения не выражены на коже вульвы. Именно по этой причине термин «вульвоскопия» может быть сохранен, но должен пониматься как комплексный диагностический акт, состоящий из тщательного осмотра невооруженным глазом при малом увеличении, проводимого гинекологами или дерматологами, обладающими междисциплинарными знаниями и определенным опытом [8]. Особенности и структура кожи вульвы, такие как толщина эпителия, а также его морфологические изменения при дерматозах, васкуляризация нижележащей стромы, наличие или отсутствие волос определяют проявления различных поражений вульвы. Толщина кожи на разных участках вульвы неодинакова, поэтому гистологически идентичные высыпания могут иметь разный вид. Пигментация может скрывать кровеносные сосуды. Поэтому сосудистый рисунок менее выражен и менее достоверен, чем при кольпоскопии шейки матки. Сосудистые узоры, такие как точечные и мозаичные изменения, нелегко развиваются на коже вульвы, они менее распространены, и практически их можно увидеть только на участках, не покрытых волосами, а также у субъектов с тонкой светлой кожей [5]. В целом прогнозирование гистологической природы поражений вульвы менее надежно, чем кольпоскопическая оценка поражений шейки матки [19]. При диагностике дисплазии вульвы и VIN использование уксусной кислоты и кольпоскопии не играет той же роли, что при дисплазии шейки матки или CIN главным образом потому, что дисплазия шейки матки развивается в контексте зоны трансформации, которая отсутствует на вульве. Более того, два хорошо распознаваемых типа VIN (тип, связанный с ВПЧ, и дифференцированный тип, не связанный с ВПЧ) распознаются при тщательном клиническом осмотре вульвы. Яркий красный, белый или гиперпигментированный цвет легко визуализируется, и, в отличие от ситуации на шейке матки, никакой дополнительной информации врач не может получить

с помощью применения уксусной кислоты. С точки зрения субклинической ВПЧ-инфекции вульвы, использование уксусной кислоты определено как сомнительное. Этот тест не считается специфичным и имеет низкую прогностическую ценность, по мнению Центров по контролю заболеваний США (CDC) и других экспертов. По этой причине в настоящее время он не рекомендуется в качестве скринингового теста на субклиническую ВПЧ-инфекцию [20]. Возникает вопрос: а зачем тогда нужно применять тест с уксусной кислотой, который не дает повышения диагностической ценности исследования и неприятен для пациентки, а в ряде случаев может быть ложноположительным?

Нет никаких доказательств того, что вульвоскопия, как инструмент скрининга для выявления заболеваний вульвы, эффективна, но ее разумное использование играет определенную роль, особенно при подозрении на раннюю инвазию и в качестве инструмента наблюдения за женщинами с осложнениями и деформацией вульвы в результате многократного предыдущего лечения. Нанесение уксусной кислоты на вульву неспецифично, клинически бесполезно и может вызвать у пациентки дискомфорт, поэтому его не следует применять регулярно [21].

Проведенный анализ публикаций продемонстрировал, что использование уксусной кислоты не добавляет, с диагностической точки зрения, ничего такого, что можно было бы заметить при тщательном осмотре невооруженным глазом, вместе с тем ацетобелые реакции на коже могут ввести в заблуждение. Аналогично, по мнению ряда авторов, тест Коллинза с толудиновым синим не имеет больше места при правильном вульвоскопическом подходе.

Все описанные выше тесты в конечном итоге всего лишь помогают врачу выбрать место для биопсии, но не отражают протяженность и глубину поражения [22].

Оптическое увеличение может быть достигнуто как с помощью увеличительного стекла, так и кольпоскопа, и может помочь в оценке при подозрении на предраковое или злокачественное поражение. Это полезный инструмент для определения наилучшего места для биопсии, планирования иссечения и оценки кожи наружных гениталий [23].

Заключение

Рутинное использование вульвоскопии само по себе не может способствовать клинической оценке изменений на коже вульвы, однако исследование вульвы с помощью оптического увеличения имеет ценность в обследовании женщин с целью выявления предраковых заболеваний, при жалобах на зуд вульвы. Оно также обладает преимуществами улучшенного освещения, оптимального

расположения пациента и увеличения исследуемых участков кожи для определения места биопсии. Следует помнить, что в конечном счете только гистологическое исследование может верифицировать диагноз и определит дальнейшую терапевтическую тактику.

Список литературы / References

- Veridiano N.P., Gomez-Leon G., & Tancer M.L. (1978). The colposcope and vulvo-vaginal neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 6 (5), 487–493.
- Reid R., Greenberg M.D., Daoud Y., Husain M., Selvaggi S., & Wilkinson E. (1988). Colposcopic findings in women with vulvar pain syndromes. A preliminary report. *The Journal of Reproductive Medicine*, 33 (6), 523–532.
- Joura EA, Zeisler H., Lösch A., Sator MO, & Müllauer-Ertl S. (1998). Differentiating vulvar intraepithelial neoplasia from nonneoplastic epithelial disorders. The toluidine blue test. *The Journal of Reproductive Medicine*, 43 (8), 671–674.
- van Beurden M., van der Vange N., de Craen A.J., Tjong-A-Hung S.P., ten Kate F.J., ter Schegget J., & Lammes F.B. (1997). Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 104 (3), 320–324.
- Micheletti L., Bogliatto F., & Lynch P.J. (2008). Vulvoscopy: Review of a diagnostic approach requiring clarification. *The Journal of Reproductive Medicine*, 53 (3), 179–182.
- González M.G.Y., Ledesma A.M.M., Monge M.N., & Fontán J.S. (2017). Colposcopy of the Vulva and Perineum. In *Colposcopy and Cervical Pathology*. IntechOpen.
- Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. (2020). Интраэпителиальная неоплазия вульвы: современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 20 (1), 44–53.
- Zarochentseva N.V., Dzidzhikha L.K. (2020). Vulvar intraepithelial neoplasia: A modern view of the problem. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 20 (1), 44–53.
- Micheletti L., Prefi M., La Monica F. La vulvosopia, no debe ser destinada como el examen colposcopico de la vulva. *Arch. Med. Actual Tracto Genit. Inf.* 2011; 3: 29–34.
- Kottmel A., & Goldstein I. (2012). Vulvoscopy. *The Journal of Sexual Medicine*, 9 (12), 2990–2993.
- Santoso J.T., & Likes W. (2015). Colposcopic acetowhitening of vulvar lesion: A validity study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 292, 387–390.
- Foulques H., Caubel P., Tranbaloc P., Blondon J., & Lefranc J.P. (1989). Lésions intracliniques vulvaires: Aspects vulvoscopiques et histologiques. A propos de 100 cas. *Gynécologie (Paris)*, 40 (5), 410–413.
- Foulques H., Barrasso R., Caubel P., Tranbaloc P., & Blondon J. (1991). Apports et limites du test à l'acide acétique dans l'identification des lésions vulvaires à papillomavirus: étude colposcopique, histologique et virologique. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 20 (6), 791–795.
- Jonsson M., Karlsson R., Evander M., Gustavsson A., Rylander E., & Wadell G. (1997). Acetowhitening of the cervix and vulva as a predictor of subclinical human papillomavirus infection: sensitivity and specificity in a population-based study. *Obstetrics & Gynecology*, 90 (5), 744–747.
- Broen E.M., & Ostergard D.R. (1971). Toluidine blue and colposcopy for screening and delineating vulvar neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 38 (5), 775–778.
- Joura EA, Zeisler H, Losch A et al. Differentiating VIN from nonneoplastic epithelial disorders: The toluidine blue test. *J Reprod Med* 1998; 43: 671–674.
- Micheletti L., Barbero M., Trivelli M.R., Chiara G., Preti M., & Borgno G. (1986). Unreliability of toluidine blue test in the early diagnosis of vulvar neoplasia. *The cervix and the lower female genital tract* (3), 171–174.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2016). Management of vulvar intraepithelial neoplasia. Committee Opinion No. 675. *Obstet Gynecol*, 128, e178–182.
- Аполихина И.А., Малышкина Д.А. (2020). Вульвоскопия в практике акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология* (56), 18–26.
- Аполихина И.А., Малышкина Д.А. (2020). Vulvoscopy in the practice of an obstetrician-gynecologist. *Obstetrics and Gynecology* (56), 18–26.
- Kesic V. Colposcopy of the Vulva, Perineum and Anal Canal. In: Böse P., Luesley D.M., editors. *EAGC Course Book on Colposcopy*. Primed-X Press; Budapest, Hungary; 2007.
- Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., Johnston C.M., Muzny C.A., Park I., ... & Bolan G.A. (2021). Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*, 70 (4), 1.
- Singer A.M.J. (1994). Lower Genital Tract Precancer. *Colposcopy Elsevier* 2011.
- Eva L.J. (2012). Screening and follow up of vulval skin disorders. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 26 (2), 175–188.
- Kesić V., Vieira-Baptista P., & Stockdale C.K. (2022). Early diagnostics of vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancers*, 14 (7), 1822.

Статья поступила / Received 07.09.23

Получена после рецензирования / Revised 17.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторе

Игнатовский Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии. ORCID: 0000-0003-3048-2488

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. ORCID: 0000-0003-3048-2488

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For correspondence: Ignatovsky Andrei V. E-mail: derm@list.ru

Для цитирования: Игнатовский А.В. Вульвоскопия: анахронизм или метод, проверенный временем? *Медицинский алфавит*. 2023; (24): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-46-50>

For citation: Ignatovsky A.V. Vulvoscopy: anachronism or a time-tested method? *Medical alphabet*. 2023; (24): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-46-50>



Комбинированное применение микроигльчатого радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты в терапии инволютивных изменений кожи лица

С. Н. Грес², Н. В. Грязева¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

РЕЗЮМЕ

Комбинированные процедуры могут быть проведены во время одного приема для решения нескольких проблем у пациента. Однако некоторые методы лечения следует планировать на несколько последовательных сеансов, чтобы избежать осложнений и достичь оптимального. Целью нашего исследования были научное обоснование и разработка алгоритма комплексного применения микроигльчатого радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты у пациентов с инволютивными изменениями кожи лица с учетом данных патоморфологического метода исследования. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от методов терапии. С целью оценки эффективности терапии проводили гистологическое исследование у пяти пациентов из каждой группы, проводили морфометрическую оценку. Гистологическая картина и морфометрическая оценка микропрепаратов пациентов из различных групп исследования указывают на то, что микроигльчатый RF-лифтинг влечет за собой изменения по типу рубцовых, что истончает толщину эпидермиса. Однако использование гиалуроновой кислоты сглаживает эти изменения и приводит к более быстрому восстановлению тканей. При этом в группе комплексного лечения отмечен лучший регенераторный потенциал, чем в группах монотерапии, что подтверждается максимальным значением базальных эпидермоцитов на единицу длины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроигльчатый радиочастотный лифтинг, инъекционные наполнители на основе гиалуроновой кислоты, гистологическое исследование, морфометрическая оценка.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined use of microneedle radiofrequency lifting and injectable fillers based on hyaluronic acid in treatment of involutive changes in facial skin

S. N. Gres², N. V. Gryazeva¹

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY

Combined procedures can be performed during one appointment to solve several problems for the patient. However, some treatments should be planned over several consecutive sessions to avoid complications and achieve optimal results. The purpose of our study was the scientific substantiation and development of an algorithm for the complex use of microneedle radiofrequency lifting and injection fillers based on hyaluronic acid in patients with involutive changes in the facial skin, taking into account the data of the pathomorphological research method. The patients were divided into three groups, depending on the treatment methods. In order to assess the effectiveness of therapy, a histological examination was carried out in five patients from each group, and a morphometric assessment was carried out. The histological picture and morphometric assessment of microslides from patients from different study groups indicate that microneedle RF lifting entails scar-type changes, which thins the thickness of the epidermis. However, the use of hyaluronic acid smoothes out these changes and leads to faster tissue restoration. At the same time, in the complex treatment group, better regenerative potential was noted than in the monotherapy groups, which is confirmed by the maximum value of basal epidermocytes per unit length.

KEYWORDS: microneedling radiofrequency lifting, injectable fillers based on hyaluronic acid, histological examination, morphometric assessment.

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

Старение приводит к снижению функциональных резервов всех слоев кожи [1]. Это проявляется структурной слабостью и эстетической непривлекательностью: кожа становится тусклой, дегидратированной и неэластичной [2].

В настоящее время неинвазивные косметические процедуры набирают популярность среди пациентов

всех возрастных групп, включая введение инъекционных тканевых наполнителей, ботулотоксин, лазеры и другие аппаратные методы [3].

Комбинированные процедуры могут быть проведены во время одного приема для решения нескольких проблем у пациента. Однако некоторые методы лечения следует

планировать на несколько последовательных сеансов, чтобы избежать осложнений и достичь оптимального результата [4, 5].

Целью нашего исследования были научное обоснование и разработка алгоритма комплексного применения микроиглового радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты у пациентов с инволютивными изменениями кожи лица с учетом данных патоморфологического метода исследования.

Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 83 пациенток с инволютивными изменениями кожи лица. Большая часть пациенток – 65 (78,2%) – уже использовали различные косметологические процедуры для коррекции признаков старения кожи. Согласно критериям включения в исследование с последней процедуры прошло более 6 месяцев. Наиболее часто пациенты получали ботулинотерапию – 31 (37,4%), контурную пластику – 21 (25,3%), лазерные шлифовки – 12 (14,3%), SMAS-лифтинг – 6 (7,2%).

В первую группу вошли 28 пациенток, которым проводили биоревитализацию кожи лица препаратом, содержащим гиалуроновую кислоту, три раза с интервалом 2 недели.

Во вторую группу вошли 26 пациенток, которым проводили процедуру микроиглового радиочастотного лифтинга кожи лица.

В третью группу вошли 29 пациенток, которым проводили комбинированную терапию – биоревитализацию кожи лица препаратом, содержащим гиалуроновую кислоту, три раза с интервалом 2 недели, затем – процедуру микроиглового радиочастотного лифтинга кожи лица.

С целью оценки эффективности терапии проводили гистологическое исследование у пяти пациентов из каждой группы. Брали биопсию кожи заушной области у женщин с помощью пинца диаметром 4 мм. Предварительно место взятия биопсии обрабатывали спиртовым раствором хлоргексидина, затем обезболивали раствором артикаина. Проводили взятие материала для исследования, затем снова обрабатывали спиртовым раствором хлоргексидина, накладывали коллагеновую губку.

Полученный образец кожи фиксировали в 10%-ном растворе формалина, затем осуществляли проводку в спиртах, заливку в парафин и изготавливали срезы на микротоме, которые в последующем наклеивали на предметное стекло.

Срезы окрашивали гематоксилин-эозином по общепринятой методике. Эта окраска является двойной: гематоксилин – основной краситель – окрашивает ядра клеток, эозин – кислый краситель – красит цитоплазму клеток и в меньшей степени – различные нечеточные структуры. Гематоксилин представляет собой экстракт древесины кампешового дерева, произрастающего в Америке. Эозин – искусственная краска. Данная окраска используется для изучения нормальной структуры ткани. В полученных гистологических препаратах оценивались атрофия эпидермиса, акантоз, лимфогистиоцитарная инфильтрация, неоваскуляризация в баллах.

Морфометрическая оценка

Для повышения качества морфометрии гистологические микропрепараты были оцифрованы с помощью сканера гистологических стекол (Aperio ScanScope XT, США). Использованное увеличение объектива – 20×, разрешение одного пикселя – 0,25 мкм², формат файлов – *.SVS. Морфометрическая оценка проводилась с помощью открытого программного обеспечения QuPath версии 0.4.3 [6]. Морфологическое исследование проводилось слепым методом – исследователь-морфолог не был информирован о различиях в материале.

Морфометрическая оценка включала измерение высоты эпидермиса, базального и шиповатого слоев без поправки на тангенциальность среза, количество базальных эпителиоцитов на 1 мкм длины эпителиального пласта, расстояние между волосными фолликулами в мкм. Поскольку в некоторых биоптатах центральный сегмент представлял собой рубцовые изменения или признаки атрофии, все измерения проводились в центральном и периферическом (интактном) участках биоптата. Описательное морфологическое исследование включало характеристику выявленных патологических изменений.

В микропрепаратах у пациентов из второй группы через месяц в центральных отделах были выявлены фиброз дермы, атрофия эпидермиса, характеризующая

Таблица
Результаты морфометрической оценки

	Рубец	Толщина эпидермиса	Толщина базальный + шиповатый	Толщина шиповатого	Доля шиповатого в шиповатом и базальном	Количество базальных эпителиоцитов на 1 мм длины
До лечения	0	175,0 ± 14,2	57,0 ± 4,2	47,0 ± 3,7	82%	121,0 ± 11,3
Через 1 мес в I группе	0	151,0 ± 13,2	53,0 ± 4,9	34,0 ± 3,2	79%	116,0 ± 12,4
Через 1 мес во II группе	1	121,0 ± 12,5	38,0 ± 3,7	24,0 ± 2,9	58%	104,0 ± 10,9
Через 1 мес в III группе	0	147,0 ± 11,5	66,0 ± 4,1	55,0 ± 4,7	83%	119,0 ± 12,5
Через 6 мес в I группе	0	165,0 ± 16,7	46,0 ± 3,6	38,0 ± 3,6	65%	122,0 ± 13,2
Через 6 мес во II группе	0	128,0 ± 13,4	43,0 ± 3,9	29,0 ± 3,1	61%	114,0 ± 13,1
Через 6 мес в III группе	0	162,0 ± 16,4	105,0 ± 7,1	80,0 ± 5,4	76%	131,0 ± 12,8

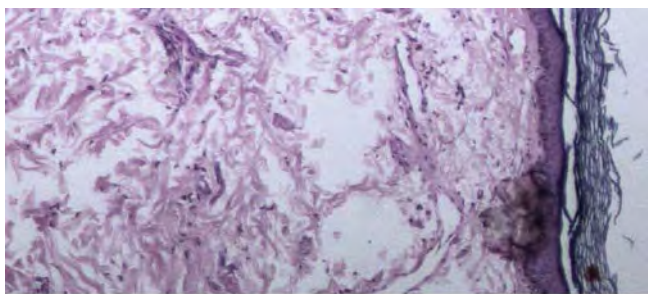


Рисунок 1. Гистологическая картина препарата кожи у пациента до лечения.

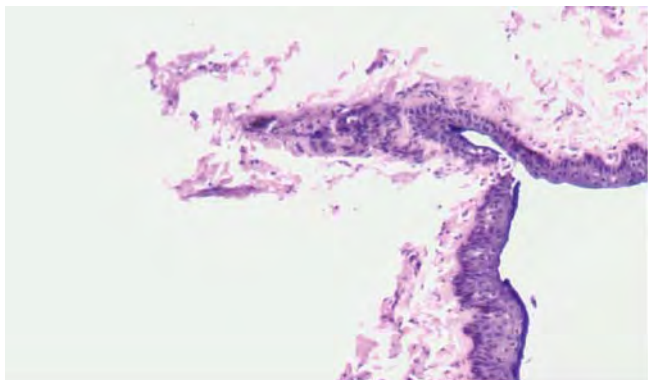


Рисунок 2. Гистологическая картина препарата кожи у пациента из первой группы через месяц после лечения.

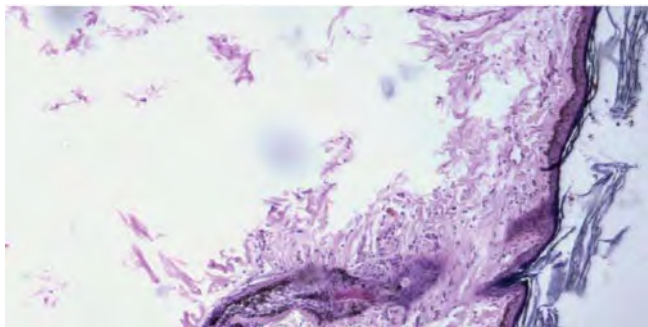


Рисунок 3. Гистологическая картина препарата кожи у пациента из второй группы через месяц после лечения.

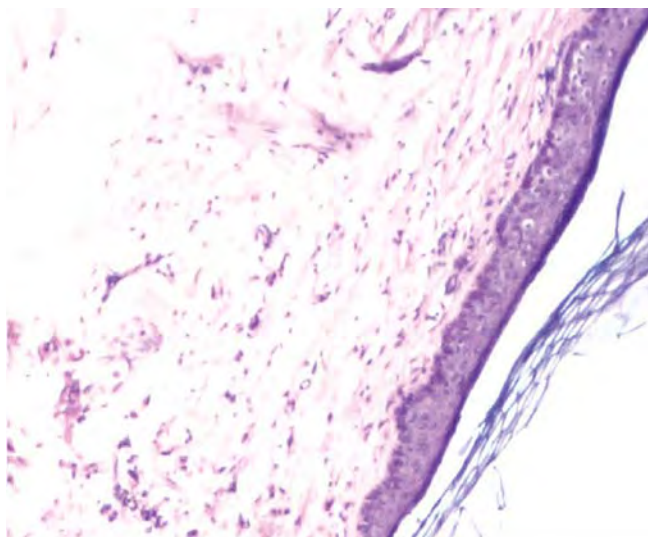


Рисунок 4. Гистологическая картина препарата кожи у пациента из третьей группы через месяц после лечения.

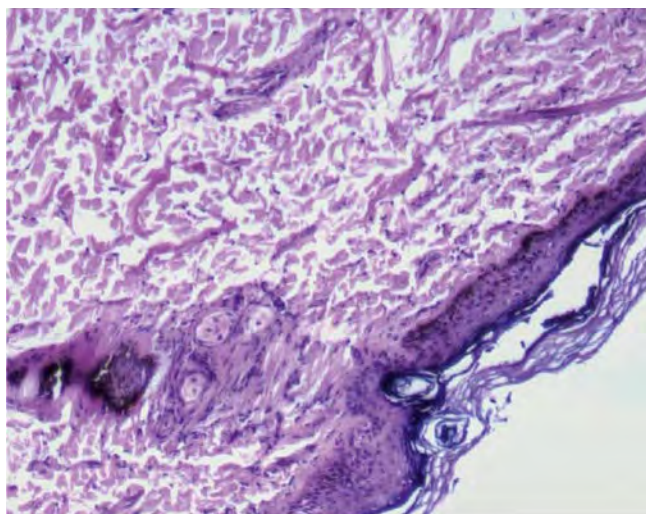


Рисунок 5. Гистологическая картина препарата кожи у пациента из первой группы через 6 месяцев после лечения.

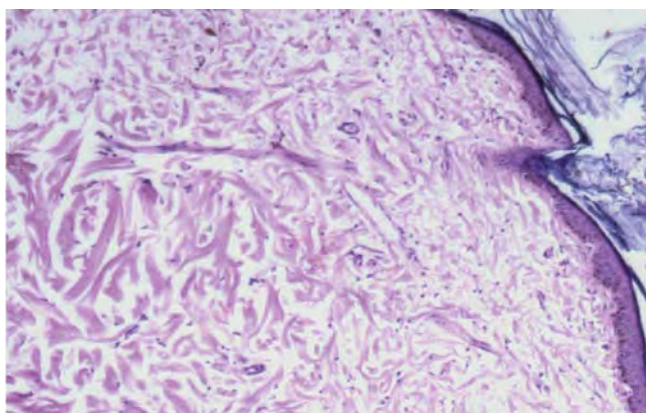


Рисунок 6. Гистологическая картина препарата кожи у пациента из второй группы через 6 месяцев после лечения.

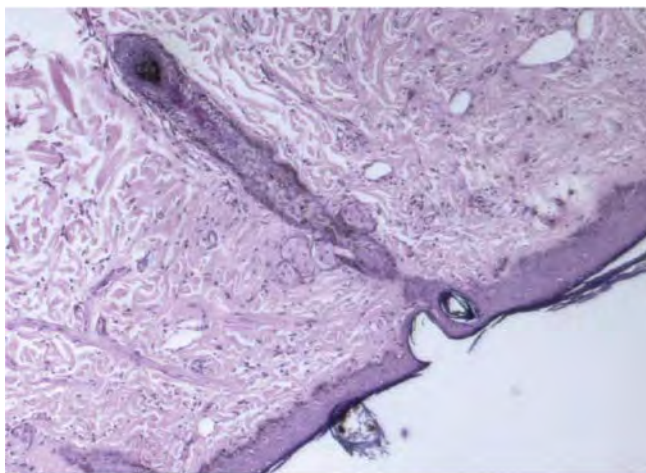


Рисунок 7. Гистологическая картина препарата кожи у пациента из третьей группы через 6 месяцев после лечения.

яся истончением всех слоев, и отсутствие волосных фолликулов, что характерно для рубцового изменения кожи. Протяженность такого участка составлял от 900 до 1700 мкм (0,9–1,7 мм), со средним значением 1232 мкм. В микропрепаратах из первой группы, где при микроскопическом исследовании не было выявлено признаков фиброзного замещения дермы и атрофии эпидермиса, а волосные фолликулы располагались равномерно по всей длине микропрепарата, протяженность межфолликулярного участка составила в среднем 442 мкм (вариабельность: 112–638 мкм). Фиброзные изменения в микропрепаратах пациентов третьей группы через месяц носили невыраженный характер и с уверенностью не могли быть отнесены к рубцовым изменениям кожи, протяженность межфолликулярного участка в данном препарате составила 813 мкм, что на 10 % меньше минимального и на 35 % среднего значения этого показателя при сформированном рубце. Данная особенность может быть связана с более «деликатным» заживлением и формированием сравнительно тонкого рубца при использовании гиалуроновой кислоты в комбинации с микроигловатым RF-лифтингом.

Из-за особенностей гистологических препаратов, где срез нередко является тангенциальным, а следовательно, непосредственное сопоставление двух образцов по высоте эпидермиса затруднительно, кроме этого, роговой слой эпидермиса сохраняется частично, в данной работе проведена оценка отношения шиповатого и базального слоев. Выявлено, что наименьшее развитие, почти соответствующая по высоте базальному слою, шиповатый слой имел в препаратах пациентов из второй группы с вариабельностью 58–65 %, что свидетельствует об истончении данного слоя эпидермиса. В остальных исследованных микропрепаратах относительная высота шиповатого слоя варьировала в пределах 76–83 %, что является нормальным при одном слое базальных и 5–10 слоях шиповатых клеток. Истончение шиповатого слоя может привести к снижению защитных функций эпидермиса, поскольку именно в этом слое происходит накопление белков и «созревание» клеток для их последующей кератинизации.

Количество базальных эпителиоцитов на единицу длины эпидермиса не имело различий между препаратами с рубцовыми изменениями и без таковых, что может

свидетельствовать об адекватной регенерации во всех исследованных препаратах. При этом максимальное значение базальных эпидермоцитов на единицу длины в центральной части (135 на 1 мм) было выявлено в третьей группе, что также может отражать положительное влияние гиалуроновой кислоты на пролиферацию эпидермиса в комбинации с микроигловатым RF-лифтингом.

Таким образом, гистологическая картина и морфометрическая оценка микропрепаратов пациентов из различных групп исследования указывают на то, что микроигловатый RF-лифтинг влечет за собой изменения по типу рубцовых, что истончает толщину эпидермиса. Однако использование гиалуроновой кислоты сглаживает эти изменения и приводит к более быстрому восстановлению тканей. При этом в группе комплексного лечения отмечен лучший регенераторный потенциал, чем в группах монотерапии, что подтверждается максимальным значением базальных эпидермоцитов на единицу длины.

Список литературы / References

1. Родионов А. Н. Старение кожи. Дерматокосметология. Поражения кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. СПб: Наука и Техника, 2011. С. 227–344.
Rodionov A. N. Skin aging. Dermatocosmetology. Lesions of the facial skin and mucous membranes. Diagnosis, treatment and prevention. St. Petersburg: Science and Technology, 2011. Pp. 227–344.
2. Di Gregorio C, D'Arpa S. Therapeutic Use of Hyaluronic Acid Fillers in the Treatment of Corticosteroid-Induced Skin and Subcutaneous Atrophy. *Dermatol Surg.* 2016; 42 (11): 1307–1310.
3. Аленичев А. Ю., Круглова Л. С., Федоров С. М., Шарыпова И. В. Оценка эффективности применения микроигловатой RF-терапии в коррекции инволютивных изменений кожи лица и шеи. *Физиотерапевт.* 2017. № 4. С. 4–13.
Alenichev A. Yu., Kruglova L. S., Fedorov S. M., Sharypova I. V. Evaluation of the effectiveness of microneedle RF therapy in the correction of involutive changes in the skin of the face and neck. *Physiotherapist.* 2017. No. 4. Pp. 4–13.
4. Поткаев Н. Н., Круглова Л. С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва. МДБ. 2018. 280 с.
Potkaev N. N., Kruglova L. S. Laser in dermatology and cosmetology. Moscow. MDV. 2018. 280 p.
5. Gutop E, Murakov S. Combined treatment protocols of age-related changes of the face: botulinum toxin, fillers and thread lifting. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2021; 3: 92–101.
6. Bankhead, P. et al. QuPath: Open-source software for digital pathology image analysis. *Scientific Reports* (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>

Статья поступила / Received 07.09.23
Получена после рецензирования / Revised 17.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Грызьева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: tyrnik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

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 имени Патриса Лумумбы», Москва

Автор для переписки: Гресь Софья Николаевна. E-mail: dubina-sn@rudn.ru

Для цитирования: Гресь С. Н., Грызьева Н. В. Комбинированное применение микроигловатого радиочастотного лифтинга и инъекционных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты в терапии инволютивных изменений кожи лица. *Медицинский алфавит.* 2023; (24): 52–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-52-55>

About authors

Gryazeva Natalya V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: tyrnik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

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

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author: Gres Sofia N. E-mail: dubina-sn@rudn.ru

For citation: Gres S. N., Gryazeva N. V. Combined use of microneedle radiofrequency lifting and injectable fillers based on hyaluronic acid in treatment of involutive changes in facial skin. *Medical alphabet.* 2023; (24): 52–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-52-55>

Микробиом кожи при акне и роль дерматокосметики в комплексном лечении (обзор литературы)

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

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

РЕЗЮМЕ

При акне микробный дисбаланс, по сравнению с нормальным распределением в здоровых тканях, предположительно, участвует в патофизиологии воспалительного акне. Расширенное метагеномное секвенирование показало, что микробиота кожи у пациентов с акне отличается от микробиоты людей без акне на уровне вирулентно-специфической линии. Приобретенные последовательности ДНК и бактериальные иммунные элементы могут участвовать в вирулентности штаммов *C. acnes*. Штаммы, связанные с акне, продуцируют значительно более высокие уровни провоспалительных метаболитов, порфиринов, которые генерируют активные формы кислорода и вызывают воспаление в кератиноцитах. В свете этих данных восстановление микробиома кожи при акне является одной из основных задач терапии. Специализированная косметика, позволяющая восстанавливать микробиоценоз кожи, является патогенетически обоснованной опцией комплексного лечения пациентов с акне. Для решения этой проблемы учеными лаборатории La Roche-Posay была создана инновационная гамма средств EFFACLAR H ISO-BIOME. Средства эффективно уменьшают все побочные эффекты, вызванные применением топических и системных лекарственных средств, а также нормализуют микробиом кожи за счет активации роста комменсальных микроорганизмов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, микробиом, *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, специализированная косметика, EFFACLAR H ISO-BIOME.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Skin microbiome in acne and role of dermatocosmetics in complex treatment (literature review)

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

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

In acne, a microbial imbalance compared to a normal distribution in healthy tissues is thought to be involved in the pathophysiology of inflammatory acne. Extended metagenomic sequencing has shown that the skin microbiota of acne patients differs from the microbiota of people without acne at the level of a virulent-specific lineage. Acquired DNA sequences and bacterial immune elements may be involved in the virulence of *C. acnes* strains. Acne-associated strains produce significantly higher levels of pro-inflammatory metabolites, porphyrins, which generate reactive oxygen species and induce inflammation in keratinocytes. In light of these data, restoration of the skin microbiome in acne is one of the main goals of therapy. Specialized cosmetics that allow restoring skin microbiocenosis is a pathogenetically substantiated option for the complex treatment of patients with acne. To solve this problem, the scientists of the laboratory of La Roche-Posay have created an innovative range of products EFFACLAR H ISO-BIOME. The products effectively reduce all side effects caused by the use of topical and systemic drugs, and also normalize the skin microbiome by activating the growth of commensal microorganisms.

KEYWORDS: acne, microbiome, *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, specialized cosmetics, EFFACLAR H ISO-BIOME.

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

Актуальность проблематики

Микробиом (микробиота) представляет собой разнообразие уникальных микроорганизмов, живущих в различных нишах или экосистемах (кожа, кишечник, гепатобилиарная система, бронхолегочная система и другие) организма человека. Состав микробиоты кожи отличается по видовому разнообразию в зависимости от среды обитания: на «сухих» участках кожи – один микробиом, в жирной зоне – другой, на участках с волосатым покровом – третий. При этом состав экосистемы и количество микроорганизмов на коже сильно различается у представителей разных этнических групп, возрастных категорий и даже профессий. Функции микробиоты кожи заключаются в поддержании барьерной функции и защите от патогенов и агрессивных экспозом-факторов. Некоторые микроорганизмы вырабатывают антиоксиданты и защищают клетки кожного покрова от негативного воздействия свободных радикалов и оксидативного стресса.

Представители микробиоты кожи делятся на резидентные (постоянные, комменсальные) и транзиторные (временные). На поверхности кожи человека обитает порядка тысячи миллиардов микроорганизмов, при этом комменсальные микроорганизмы сдерживают условно патогенные и патогенные, тем самым создавая баланс микробиоты. Резидентные микроорганизмы способны к быстрому самостоятельному восстановлению и включают непатогенные коринебактерии, стафилококки, микрококки. Транзиторные микроорганизмы при нарушении резидентной популяции могут занять их место – это патогенные или условно патогенные бактерии, золотистый стафилококк, плесневые грибы, грибы рода *Candida*, сарцины. Нарушение экосистемы с развитием дисбаланса в качественном и количественном составе микробиоты запускает механизмы развития ряда хронических кожных заболеваний, например акне, экземы, розацеа, атопического и себорейного дерматита, а также аллергических и инфекционных дерматозов.

Акне (*acne*) – полиэтиологическое хроническое воспалительное заболевание сально-волосяного аппарата кожи, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями в виде папул, пустул, узлов [1]. Патогенез акне является многофакторным и включает повышенную чувствительность рецепторов сальной железы к андрогенам, нарушение качественного и количественного состава кожного сала, нарушение кератинизации, воспаление со стимуляцией механизмов приобретенного иммунитета и врожденной иммунной системы с задействованием нескольких путей, включая колонизацию бактериями *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) [2]. Колонизация кожи *C. acnes* – представителя нормальной микрофлоры сально-волосяных фолликулов человека – напрямую связана с акне из-за влияния бактерии на липогенез, образование комедонов и воспаление [3, 4]. И хотя связь между *C. acnes* и акне доказана и описана во многих исследованиях, гораздо меньше исследований посвящено бактериальный составу микробиоты кожи пациентов с акне [5–7].

Микробиом при акне

Понимание роли микробиома кожи в развитии акне было получено путем характеристики кожных бактерий с одинаковым уровнем разнообразия независимо от того, были ли извлечены методом отбора пробы бактерий, расположенных на поверхности кожи или в фолликуле [8]. Так, по данным ряда исследований, в результате секвенирования гена *16s* рРНК было обнаружено, что *C. acnes* и *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) преобладают в образцах кожи у пациентов с акне [9]. Имеются данные о значительных изменениях в относительной численности (в процентах) нескольких видов бактерий, в частности *Cutibacterium granulosum* (*C. granulosum*). Как часть микробиоты кожи *C. granulosum* обнаруживается в областях, богатых кожным салом и конкурирует с *C. acnes* за получение питательных веществ и может играть роль в поддержании нормального кожного барьера, предотвращая рост потенциальных патогенов. В то же время имеются данные, что *S. epidermidis* контролирует пролиферацию *C. acnes* за счет высвобождения янтарной кислоты, продукта ферментации жирных кислот, которая блокирует поверхностные Toll-подобные рецепторы (TLR) кератиноцитов и фактора некроза опухоли, что подавляет *C. acnes*-индуцированный IL-6 рост [10].

Таким образом, при акне резидентный микробиом включает *Cutibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*, тогда как временный микробиом включает *Staphylococcus aureus* [4]. Микробный дисбаланс, по сравнению с нормальным распределением в здоровых тканях, предположительно, участвует в патофизиологии воспалительного акне [11].

Хотя *C. acnes* является основным комменсалом нормальной флоры кожи лица, она также вносит свой вклад в патогенез акне [12]. Однако, в отличие от прежних представлений, акне может быть не связано с чрезмерным распространением *C. acnes* [13]. Действительно, нагрузка *C. acnes* [14] и относительная численность *C. acnes*, о которых сообщалось в метагеномных исследованиях, были обнаружены с одинаковой частотой у пациентов с акне и здоровых людей [15]. Вместо этого потеря микробного разнообразия и потеря баланса между филотипами *C. acnes*, по-видимому, играют роль в возникновении акне.

Несколько недавних исследований показали, что тяжесть акне также связана с утратой разнообразия штаммов *C. acnes* [16]. Акне может быть вызвано определенным штаммом *C. acnes*, включая связанный с акне филотип IA1, который преобладает при акне на лице и, вероятно, усиливается в гиперсеборейной среде. В зависимости от метода молекулярной характеристики, филотип IA1 может также называться клональным комплексом CC18, или SLST-типом A1 [17]. При этом расширенное метагеномное секвенирование показало, что микробиота кожи у пациентов с акне отличается от микробиоты людей без акне на уровне вирулентно-специфической линии [4]. Приобретенные последовательности ДНК и бактериальные иммунные элементы могут участвовать в вирулентности штаммов *C. acnes* [18].

Напротив, потеря разнообразия филотипов не может объяснить различия, наблюдаемые между акне у подростков и взрослых, а также различия, наблюдаемые между степенями тяжести акне. Согласно недавнему исследованию, акне у взрослых женщин не связаны с конкретным типом *C. acnes* [19]. Более того, частота встречаемости *C. acnes* одинакова среди взрослых женщин и подростков, что позволяет предположить, что различия в акне между этими двумя фенотипами акне, скорее всего, связаны с немикробными факторами, такими как гормональные изменения, стимуляция врожденного иммунитета или факторы окружающей среды [19]. Что касается степени тяжести акне, не было обнаружено значительных различий в распределении штаммов акне между пациентами с легкой и тяжелой формами акне [20].

Утрата разнообразия филотипов *C. acnes* также действует как пусковой механизм для активации врожденной иммунной системы и кожного воспаления при акне. Действительно, было показано, что инкубация кожного эксплантата только с филотипом IA1 приводит к усилению регуляции маркеров врожденного иммунитета (интерлейкина [IL] -6, IL-8, IL-10, IL-17) по сравнению с инкубацией с сочетанием филотипов IA1 + II + III [21]. Напротив, восстановление разнообразия микробиома купирует воспаление за счет подавления активации врожденного иммунитета [21].

Наконец, штаммы *C. acnes* по-разному модулируют CD4⁺ – Т-клеточные ответы, приводя к образованию Т-хелперных (Th) –17 клеток, которые могут вносить вклад в патогенез акне (IL-17 / интерферон [IFN] -гамма – продуцент) [22].

Сравнительный анализ генома показал, что штаммы, связанные с акне, несут гены экстравирулентности по сравнению со штаммами того же филотипа, которые действуют как комменсалы кожи. Кроме того, штаммы, связанные с акне, продуцируют значительно более высокие уровни провоспалительных метаболитов, порфиринов, которые генерируют активные формы кислорода и вызывают воспаление в кератиноцитах [23]. Наконец, было обнаружено, что *C. acnes* типов IA и IB индуцируют более высокие уровни продукции человеческого антимикробного пептида (АМФ) β-дефенсина 2 (hBD2) из культивированных себоцитов и проявляют более высокие уровни липазной активности, чем изолят типа II [24].

Последние данные показывают, что *S. epidermidis* и *C. acnes* взаимодействуют и имеют решающее значение для регуляции гомеостаза кожи [6]. *S. epidermidis* может подавлять рост *C. acnes* и воспаление, вызванное *C. acnes* [25]. *S. epidermidis*

контролирует распространение *C. acnes*, способствуя ферментации глицерина, вырабатываемого кожей, и высвобождая янтарную кислоту, продукт ферментации жирных кислот [26]. Противовоспалительные эффекты *S. epidermidis* опосредуются липотейхоевой кислотой, которая ингибирует продукцию Toll-подобного рецептора (TLR) – 2. Таким образом, *S. epidermidis* может подавлять индуцированную *C. acnes* продукцию IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF) -альфа кератиноцитами [25]. Напротив, *C. acnes*, находящиеся в волосяных фолликулах, подавляют развитие *S. epidermidis*, поддерживая кислый pH волосистых фолликулов, гидролизую триглицериды кожного сала и секретируя пропионовую кислоту [27]. Как показано Wang *et al.*, инкубация *C. acnes* в буфере с pH 5,5 не влияет на ее выживаемость.

Наконец, *Malassezia*, грибок, наиболее часто встречающийся на коже лица, может быть причиной рефрактерных акне. Его липаза в 100 раз активнее, чем у *C. acnes*, и она может привлекать нейтрофилы и способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов из моноцитов и кератиноцитов. Однако его точную роль в патофизиологии акне еще предстоит изучить.

Таким образом, понимание генетического и фенотипического разнообразия штаммов *C. acnes* и участия других видов бактерий в патогенезе акне позволяет предположить, что может оказаться целесообразным разработать индивидуализированные методы лечения акне, нацеленные на патогенные штаммы и не затрагивающие комменсальные штаммы. Такие дополнительные методы лечения, влияющие на модификацию микробиома, могут сформировать новое поколение «экобиологических» противовоспалительных методов лечения акне.

Дерматокосметика в коррекции нарушений микробиома кожи при акне

Современные клинические рекомендации по лечению акне включают обязательное применение специализированной дерматокосметики, включая бережное очищение и уход. И именно средства дерматокосметики на сегодняшний день могут быть инструментом влияния на измененный микробиом.

Первые исследования по изучению влияния дерматокосметических средств на микробиом кожи касаются линейки EFFACLAR DUO (+), которая позволяет воздействовать на все звенья патогенеза акне и предотвращает появле-

ние постакне. EFFACLAR DUO (+), обладая комплексной формулой с широким спектром действия, обеспечивает кератолитическое действие за счет LHA липогидроксикислоты, эффективность которой в семь раз выше, чем бета- и альфа-гидроксикислоты, при лучшей переносимости (в два раза выше), чем у альфа-гидроксикислот. Противовоспалительное действие обеспечивает Ниацинамид, нейтрализуя медиаторы воспаления. EFFACLAR DUO (+) предотвращает появление поствоспалительной гиперпигментации благодаря инновационному запатентованному компоненту Procerad, оказывающему выраженное противовоспалительное и ингибирующее синтез меланина действие. Антибактериальным действием, регулирующим пролиферацию *C. acnes* и *Pityrosporum ovale* обладает пироктон оламин. Себорегулирующее действие обеспечивает пидолат цинка, ингибируя 5-альфа редуктазу, а нормализует состав кожного сала линолевая кислота. EFFACLAR DUO (+) положительно влияет на микробиом кожи. В комплексном уходе он может сочетаться с EFFACLAR GEL Очищающим пенящимся гелем для жирной кожи или с EFFACLAR Микроотшелушивающим очищающим гелем.

Влияние на микробиом кожи было показано в двойном слепом рандомизированном исследовании [17] с участием 26 пациентов в возрасте 24 (± 6) лет с акне легкой и средней степени тяжести, которые использовали EFFACLAR DUO (+) раз в день 28 дней. Было доказано, что при его использовании доказано уменьшаются проявления заболевания, а также нормализуется микробиом кожи. Количество стафилококков у пациентов с воспалительным акне уменьшилось с 33 до 26%, у пациентов с ретенционным акне – с 32 до 20% (рис. 1).

Современные препараты терапии акне высокоэффективны, однако в ряде случаев имеют побочные эффекты и влияют как на кожный барьер, так и микробиом. У многих пациентов на фоне терапии появляется сухость кожи и раздражение, а также снижается уровень основных комменсальных бактерий и увеличивается количество золотистого стафилококка. Эти побочные эффекты могут значительно снизить эффективность и переносимость основной терапии. Для решения этой проблемы учеными лаборатории La Roche-Posay была создана инновационная гамма средств EFFACLAR H ISO-BIOME. Средства эффективно уменьшают все побочные эффекты, вызванные применением

топических и системных лекарственных средств, а также нормализуют микробиом кожи за счет активации роста комменсальных микроорганизмов [6].

Состав ультрауспокаивающего восстанавливающего ухода EFFACLAR H ISO-BIOME сбалансирован и отвечает потребностям раздраженной и пересушенной кожи с акне. Восстанавливает микробиом уже известный компонент AQUA POSAE FILIFORMIS. Его действие усиливает новый ингредиент, снижающий вирулентность *C. acnes* – экстракт аннато. EFFACLAR H ISO-BIOME успокаивает, увлажняет, уменьшает воспаление и восстанавли-

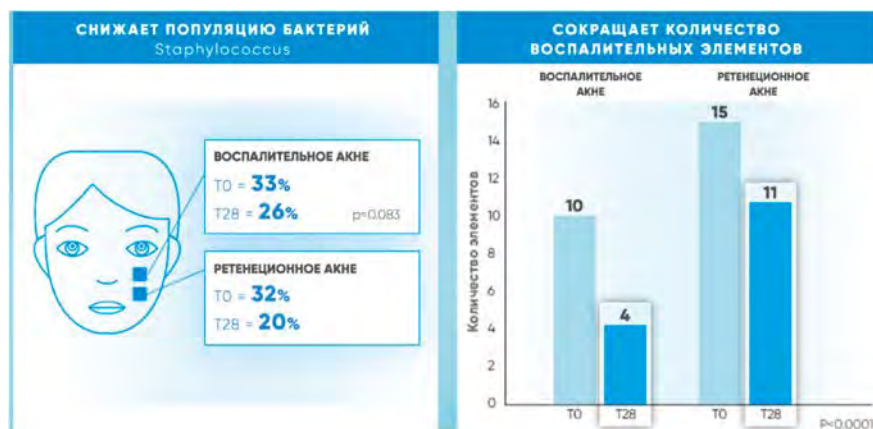


Рисунок 1. Эффективность EFFACLAR DUO (+) у пациентов с легкой и средней степенью тяжести.

вает кожный барьер за счет термальной воды La Roche-Posay, Ниацинамида, витамина B₅, сквалана и глицерина, а также предотвращает появление поствоспалительной гиперпигментации за счет ингредиента Procerad. Комплексный состав обеспечивает высокую эффективность, подтвержденную дерматологами и пациентами.

- EFFACLAR H ISO-BIOME Ультра Успокаивающий Восстанавливающий Уход Против Несовершенств. Четыре протестированных штамма являются комменсальными штаммами здоровой кожи. При T0 концентрации штаммов имитируют микробиом сухой кожи. Формула с содержанием 0,001 % нормализует рост бактериальных штаммов *S. epidermidis* и *C. acnes* через 24 и 48 часов использования EFFACLAR H ISO-BIOME. *In vitro* EFFACLAR H ISO-BIOME оказывает пребиотическое действие на бактериальный микробиом – стимулирует рост комменсальных бактерий, ослабленный лечением. EFFACLAR H ISO-BIOME оказывает пребиотическое действие, активируя рост комменсальных микроорганизмов через 24 и 48 часов, что было продемонстрировано на четырех комменсальных штаммах здоровой кожи. При этом при начальном измерении (в точке 0) концентрация штаммов имитировала микробиом сухой кожи (рис. 2) Проводилось совместное культивирование четырех штаммов бактерий, выбранных для имитации микробиома сухой кожи: *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium xerosis*. Протестированная формула: Крем ISO-BIOME в концентрации 0,001, 0,010 и 0,100% в минимальной питательной среде.

- Отрицательный контроль: отсутствие роста.
- Второй положительный контроль: оптимальная среда, обеспечивающая оптимальный рост; минимальная среда, позволяющая штаммам выживать.
- Оценка: рост бактерий различных штаммов через 24 и 48 часов.

В еще одном исследовании принимали участие 44 пациента в возрасте от 12 до 41 года с различной степенью

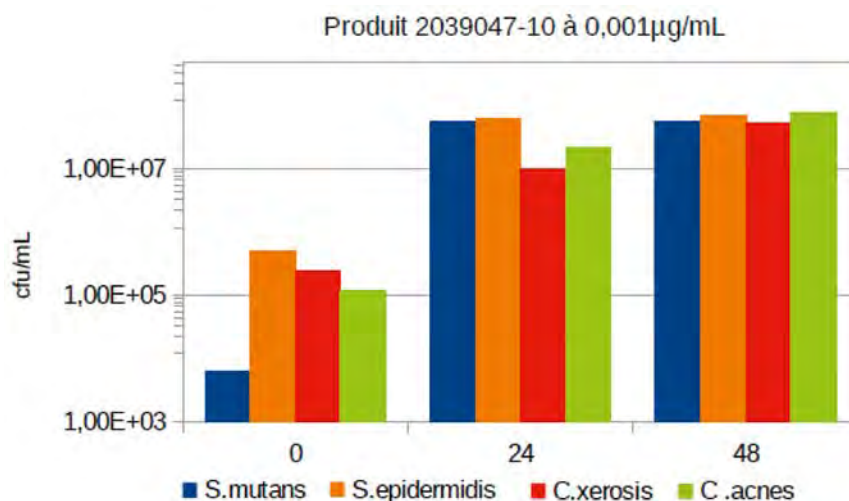


Рисунок 2. Восстановление микробиома кожи у пациентов с акне после применения EFFACLAR H ISO-BIOME через 24 и 48 часов.



Рисунок 3. Эффективности применения гаммы EFFACLAR H ISO-BIOME (14-й и 28-й день).



тяжести акне. До начала исследования все пациенты использовали комбинированный топический лекарственный препарат – адапален + бензоила пероксид в течение месяца. Оценка эффективности проводилась на 14-й и 28-й дни применения гаммы EFFACLAR H ISO-BIOME, и было показано значительное улучшение со стороны всех клинических симптомов акне (рис. 3) [28].

Заключение

Акне связано со снижением микробного многообразия и нарушением баланса между фило типами *C. acnes*, при этом чрезмерная пролиферация *C. acnes* отсутствует. Было выявлено, что снижение многообразия фило типа *C. acnes* выступает в качестве триггера, запускающего врожденную иммунную систему и воспаление при акне. Терапия акне может приводить к сокращению колонизации *C. acnes*, что способствует размножению других бактерий за счет освобождения пространства в экологической нише. Так, прием изотретиноина приводит к количественным и качественным изменениям в микробиоме кожи с отмеченным повышением популяции *S. aureus*. Топические антибиотики оказывают селективное давление на бактерии микробиома кожи, что приводит к селекции устойчивых штаммов *C. acnes*, *Streptococcus* и *Staphylococcus*. Чтобы компенсировать такие побочные эффекты и повысить комплаентность, рекомендуется применять дополнительную терапию.

Эффективная дополнительная программа ухода за кожей должна предотвращать потерю воды и повышать уровень увлажнения, а также восстанавливать баланс микробиома для снятия воспаления [29].

В то же время лекарственная терапия акне эффективна, однако в ряде случаев имеет побочные эффекты и влияет как на кожный барьер, так и микробиом [30]. У многих пациентов на фоне терапии появляется сухость кожи и раздражение, а также снижается уровень основных комменсальных бактерий и увеличивается количество золотистого стафилококка. Эти побочные эффекты могут значительно снизить эффективность и переносимость основной терапии. Для решения этой проблемы учеными лаборатории La Roche-Posay была создана инновационная гамма средств EFFACLAR H ISO-BIOME. Средства эффективно уменьшают все побочные эффекты, вызванные применением топических и системных лекарственных средств, а также нормализуют микробиом кожи за счет активации роста комменсальных микроорганизмов.

Следует отметить, что специально для пациентов с кожей, пересушенной в результате нерационального ухода или при применении лекарственных средств, марка La Roche-Posay создала новинку – Успокаивающий Очищающий Крем-Гель EFFACLAR H ISO-BIOME Успокаивающий Очищающий Крем-Гель Против Несовершенств. Это первое средство в гамме EFFACLAR, которое регулирует микробиом кожи уже на этапе очищения и оказывает комплексное действие на все этапы развития акне. Запатентованная молекула AQUA POSAE FILIFORMIS и манноза регулируют баланс микробиома. Новый для гаммы ингредиент экстракт аннато регулирует кератинизацию и выработку себума, Ниацинамид и термальная вода La Roche-Posay оказывают противовоспалительно действие, а глицерин и масло карите интенсивно увлажняют и восстанавливают гидролипидный барьер пересушенной кожи.

Успокаивающий очищающий крем-гель EFFACLAR H ISO-BIOME рекомендуется для очищения кожи лица и тела, подходит для чувствительной, склонной к аллергии кожи у мужчин и женщин. Средство рекомендуется для пересушенной кожи при любой степени тяжести акне в сочетании с косметическими, а также топическими и системными лекарственными средствами.

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 s
2. Круглова Л.С., Талыбова А.М., Глузмина М.М. Акне и симптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018. № 1. С. 21–26. Kruglova L.S., Talybova A.M., Gluzmina M.M. Acne and post-acne symptom complex: clinical picture and treatment methods. Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2018. No. 1, pp. 21–26.

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

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: tyunik@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: kruglovals@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Вербовая Е.Д. Микробиом кожи при акне и роль дерматокосметики в комплексном лечении (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2023; (24): 56–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-56-60>

3. Xu H., Li H. Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment. *Am. J. Clin. Derm.* 2019; 20: 335–344.
4. Lee Y.B., Byun E.J., Kim H.S. Potential role of the microbiome in acne: A comprehensive review. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 987.
5. Kelhala H.L., Aho V.T.E., Fyhrquist N., Pereira P.A.B., Kubin M.E., Paulin L., Palatsi R., Ruvinen P., Tasanen K., Lauerman A. Isotretinoin and lymecycline treatments modify the skin microbiota in acne. *Exp. Derm.* 2018; 27: 30–36.
6. Dreno B., Martin R., Moyal D., Henley J.B., Khammari A., Seife S. Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Exp. Derm.* 2017; 26: 798–803.
7. Chien A.L., Tsai J., Leung S., Mongodin E.F., Nelson A.M., Kang S., Garza L.A. Association of systemic antibiotic treatment of acne with skin microbiota characteristics. *JAMA Derm.* 2019; 155: 425–434.
8. Hall JB, Cong Z, Imamura-Kawawara Y, Kidd BA, Dudley JT, Thiboutot DM, et al. Isolation and identification of the follicular microbiome: Implications for Acne research. *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (9): 2033–40.
9. Park SY, Kim HS, Lee SH, Kim S. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* 2020 Jan 8; 9 (1): 168.
10. Wang Y., Kao M.S., Yu J., Huang S., Marito S., Gallo R.L., Huang C.M. A precision microbiome approach using sucrose for selective augmentation of *staphylococcus epidermidis* fermentation against propionibacterium acnes. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1870.
11. Ramasamy S., Barnard E., Dawson T.L., Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *Br J Dermatol.* 2019; 181 (4): 691–9.
12. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013; 133 (9): 2152–60.
13. Dessinioti C., Katsambas A. Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol.* 2017; 35 (2): 163–7.
14. Omer H., McDowell A., Alexeyev O.A. Understanding the role of Propionibacterium acnes in acne vulgaris: The critical importance of skin sampling methodologies. *Clin Dermatol.* 2017; 35 (2): 118–29.
15. Barnard E., Shi B., Kang D., Craft N., Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep.* 2016; 21 (6): 39491.
16. Dagnelie MA, Montassier E, Khammari A, Mounier C, Corvec S, Dreno B. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. *Exp Dermatol.* 2019; 28 (8): 961–965.
17. Dréno B., Pécastings S., Corvec S., Veraldi S., Khammari A., Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: A brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 5–14.
18. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013; 133 (9): 2152–60.
19. Saint-Jean M., Corvec S., Nguyen JM, Le Moigne M, Boisrobert A., Khammari A., et al. Adult acne in women is not associated with a specific type of Cutibacterium acnes. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81 (3): 851–2.
20. Paugam C., Corvec S., Saint-Jean M., Le Moigne M., Khammari A., Boisrobert A., et al. Propionibacterium acnes phylotypes and acne severity: An observational prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31 (9): e398–e399.
21. Dagnelie MA, Corvec S., Saint-Jean M., Nguyen JM, Khammari A., Dreno B. Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: A trigger for skin inflammatory process. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33 (12): 2340–8.
22. Agak GW, Kao S., Ouyang K., Qin M., Moon D., Butt A., et al. Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by propionibacterium acnes strains associated with healthy and acne skin. *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (2): 316–24.
23. Johnson T., Kang D., Barnard E., Li H. Strain-level differences in porphyrin production and regulation in propionibacterium acnes Elucidate Disease Associations. *mSphere.* 2016; 1 (1): e00023–15.
24. Borrel V., Gannesen AV, Barreau M., Gaviard C., Duclairoir-Poc C., Hardouin J., et al. Adaptation of acneic and non-acneic strains of Cutibacterium acnes to sebum-like environment. *Microbiology Open.* 2019; 8 (9): e00841.
25. Skabytska Y., Biedermann T. Staphylococcus epidermidis sets things right again. *J Invest Dermatol.* 2016; 136 (3): 559–60.
26. Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Corvec S, Dreno B. Staphylococcus epidermidis: a potential new player in the pathophysiology of acne? *Dermatology.* 2019; 235 (4): 287–94.
27. Wang Y., Kuo S., Shu M., Yu J., Huang S., Dai A., et al. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014; 98 (1): 411–24.
28. Benefits of a dermatocosmetic regime in the management of local cutaneous intolerance induced by a gel based on retinoids for acne, previously mitigated inadequately, with adjunct routine skin care. In: RADLA: Reunion Anual de Dermatologos Latinoamericanos. Chile, virtual; 2022.
29. Del Rosso JQ, Gold M, Rueda MJ, et al. Efficacy, safety, and subject satisfaction of a specified skin care regimen to cleanse, medicate, moisturize, and protect the skin of patients under treatment for acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015; 8: 22–30.
30. Aravisiaka E., Lopez Estebaranz J.L., Pincelli C. (2021). Dermocosmetics: Beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. *The Journal of Dermatological Treatment.* 32 (1), 3–10.
31. Thiboutot D., Del Rosso J.Q. (2013). 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? *The Journal of clinical and aesthetic dermatology.* 6 (2), 18–24.

Статья поступила / Received 16.09.23
Получена после рецензирования / Revised 18.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

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

Gryazeva Natalya V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: tyunik@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: kruglovals@mail.ru

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Verbovaya E.D. Skin microbiome in acne and role of dermatocosmetics in complex treatment (literature review). *Medical alphabet.* 2023; (24): 56–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-56-60>



Оценка эффективности комплексной терапии ограниченного экзематозного (спонгиозитического) дерматоза у детей и подростков с применением локальной низкочастотной магнитотерапии

А. С. Искра, Е. Л. Искра, Г. А. Суслова, Д. В. Заславский

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Поиск современных и доступных методов лечения дерматозов остается актуальной проблемой в отечественной дерматологии. Результаты последних исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности различных видов магнитотерапии. Курсовое применение локального низкочастотного магнитного поля снижает воспалительную реакцию и способствует восстановлению структуры эпидермиса и дермы на пораженных участках кожи.

Цель исследования. Изучение безопасности и эффективности локальной магнитотерапии при ограниченной форме спонгиозитического дерматоза с нарушением кожного барьера у детей и подростков.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 44 пациента в возрасте от 5 до 16 лет. Пациенты были разделены на две группы: первая получала наружную терапию и локальную низкочастотную магнитотерапию, пациенты второй получали наружную терапию и плацебо (физиотерапевтическое лечение).

Результаты. По данным исследования, подтверждается эффективность и безопасность локальной магнитотерапии при очаговом зудящем дерматозе в сочетании с базовыми наружными средствами и более быстрый результат лечения с продолжительной ремиссией.

Выводы. Применение локальной магнитотерапии в комплексе со стандартной наружной терапией способствует купированию клинической симптоматики локального экзематозного дерматоза и улучшает качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экзематозный дерматоз, атопический дерматит, локальная магнитотерапия, медицинская реабилитация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of effectiveness of complex therapy for limited eczematous (spongiotic) dermatosis in children and adolescents using local low-frequency magnetotherapy

A. S. Iskra, E. L. Iskra, G. A. Suslova, D. V. Zaslavsky

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The search for modern and affordable methods for the treatment of dermatoses remains an urgent problem in domestic dermatology. The results of recent studies indicate the high therapeutic efficacy of various types of magnetotherapy. The course application of a local low-frequency magnetic field reduces the inflammatory response and helps to restore the structure of the epidermis and dermis in the affected areas of the skin.

Purpose of the study. To study the safety and efficacy of local magnetic therapy in a limited form of spongiotic dermatosis with a violation of the skin barrier in children and adolescents.

Material and methods. The study involved 44 children aged 5 to 16 years. The patients were divided into two groups: the first group combined external therapy and local low-frequency magnetotherapy, the patients of the second group received external therapy and placebo in physiotherapy treatment.

Results. According to the study, the efficacy and safety of local magnetic therapy in focal pruritic dermatosis in combination with basic external agents and a faster treatment result with prolonged remission are confirmed.

Conclusions. The use of local magnetic therapy in combination with standard external therapy contributes to the relief of clinical symptoms of local eczematous dermatosis and improves the quality of life of patients.

KEYWORDS: eczematous dermatosis, atopic dermatitis, local magnetotherapy, medical rehabilitation.

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

Актуальность проблемы

Экзематозные (спонгиозитические) дерматозы (ЭД) – это кожные реакции с неспецифическим воспалением эпидермиса и наличием спонгиоза (межклеточного отека). Самым частым ЭД дерматитом у детей является атопический дерматит, экзема, контактно-аллергический и раздражающий дерматит [1].

Атопический дерматит (синоним «атопическая экзема») – наследственное и хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи. В его развитии важную роль играют нарушения формирования плотных контактов [2],

он характеризуется эпидермальной барьерной дисфункцией [3]. Для данного вида дерматоза характерно спонгиозитическое воспаление кожи с типичными возрастными проявлениями и морфологией высыпаний, гистопатологическим признаком которых является неспецифическое воспаление эпидермиса с наличием межклеточного отека. По течению спонгиозитический дерматоз подразделяют на острый, подострый и хронический. В остром периоде у пациентов с атопическим дерматитом в эпидермисе отмечается выраженный спонгиоз [4]. Клетки Лангерганса и макрофаги на своей

поверхности как в очагах поражения экспрессируют молекулы IgE. Большинство подострых высыпаний принимают хроническое течение и проявляются лихенизацией. При гистологическом исследовании отмечаются гиперкератоз, акантоз с гипергранулезом, спонгиоз и иногда участки фиброза дермы, сосочкового слоя, обусловленного хроническим расчесыванием кожи [5].

В последнее время растет интерес к интегративной медицине и сочетанному использованию лечебных физических факторов и фармакологических препаратов при лечении кожных заболеваний [6]. На сегодняшний день существует магнитотерапия с локальным и транскраниальным воздействием, а также магнитофорез [7]. Кроме того, заявлен новый способ лечения с сочетанным применением транскраниального воздействия и локальной магнитотерапии с положительной динамикой в лечении атопического дерматита [8]. В Институте физиологии НАН Белоруссии (г. Минск) проводилось исследование на белых крысах – самцах, которое показало положительную динамику при лечении экспериментального дерматита низкочастотным импульсным магнитным полем по сравнению с контрольной группой. Гистохимическое исследование установило, что после лечения в кератиноцитах отсутствовали деструктивные изменения (вакуольная дистрофия и акантолиз). Курсовое воздействие магнитного поля не вызывало значимого изменения показателей энергетического обмена в кератиноцитах, но выявило повышение сукцинатдегидрогеназы, характеризующей энергообразование в цикле Кребса [9]. Недавнее исследование по атопическому дерматиту показало эффективность применения низкочастотной магнитотерапии в лечении кожного зуда и нарушений сна при распространенных формах атопического дерматита у детей и подростков [10].

При большинстве ограниченных форм зудящих дерматозов у больных имеются синдромы местного иммунного воспаления и реологических нарушений микроциркуляторного русла. Вследствие иммунного воспаления и изменений гемодинамики в очагах поражения развивается тканевая гипоксия, накапливаются недоокисленные метаболиты, активируется перекисное окисление липидов. Действие импульсного магнитного поля обусловлено эффектом Гартмана. Суть этого эффекта в том, что при ориентации вектора индукции магнитного поля перпендикулярно движению крови на эритроциты, имеющие избыточный отрицательный заряд, действует сила Лоренца, которая «отрывает» их от эндотелия, улучшая текучесть крови по сосуду и соответственно ее реологические свойства [11].

Материал и методы исследования.

Плацебо-контролируемое сравнительное исследование было утверждено этическим комитетом СПб ГПМУ (протокол № 3/5 от 22.03.2021) и проведено в дерматологическом отделении медицинского центра «Двадцать первый век».

Критерии включения в исследование: ограниченные формы атопического дерматита и хроническом течении, кожный зуд, нарушение функций кожного барьера, подписание информированного согласия. Критерии невключения: распространенные формы атопического дерматита, вторичное инфицирование.

В результате исследования были сформированы две группы пациентов с локализованными формами дерматоза в возрасте от 5 до 16 лет в количестве 44 детей и подростков, из них – 18 мальчиков и 26 девочек. Все пациенты получали стандартную наружную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям РОДВК.

В первой группе (22 пациента) получали дополнительно физиотерапевтическое лечение – локальную магнитотерапию. Процедуры проводились ежедневно с помощью аппарата «Алмаг+», первые 4 дня – в режиме № 3 с неподвижным магнитным полем (частота 100 Гц) и амплитудным значением магнитной индукции на рабочей поверхности катушки-индуктора, 6 ± 2 мТл (режим с выраженным противовоспалительным эффектом), последующие 10 дней – в режиме № 2 с частотой катушки-индуктора 6,25 Гц (1/8 частоты питающей сети) и амплитудным значением магнитной индукции 8 ± 2 мТл. Данные режимы предназначены для использования в педиатрической практике со сниженным значением магнитной индукции и продолжительностью воздействия 10–12 минут. Излучатели рабочей поверхности индукторов с буквой N, располагались к месту кожного патологического процесса, допускалось воздействие через одежду, сухую или влажную марлевую повязку (в том числе пропитанную лекарственными препаратами).

Пациенты второй (контрольной) группы получали физиотерапевтическое лечение (плацебо) с отключенными магнитными катушками при тех же временных параметрах.

Клиническое исследование предполагало определение дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), который оценивался по следующим параметрам: эритема, отек, мокнутие, лихенизация, папулы, ксероз, шелушение, эрозии и зуд. Оценка производилась по 3-балльной шкале, зуд – до 4 баллов. В работе проводилось исследование зуда (индекс Пруриндекс) и детского дерматологического индекса качества жизни (Children Dermatology Life Quality Index, CDLQI). Результативность лечения оценивалось по снижению ДИШС-индекса и составляла на 95% ремиссию, на 75–95% – значительное улучшение, на 50–75% – улучшение, на 25–50% – незначительное улучшение. Степень тяжести заболевания оценивали с учетом индекса SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis). Статистическая обработка была с помощью программы Statistica 10.

Результаты и их обсуждение

Положительный эффект был зарегистрирован у всех пациентов. Стойкая стабилизация процесса на 7-й день лечения в первой группе была отмечена у 16 человек, а в контрольной группе – у 9 пациентов (68,18 и 40,9% соответственно) ($p < 0,05$). После окончания терапии на 14-й день стойкая ремиссия отмечалась у 90,9% больных первой группы, а в контрольной группе – только у 56,6% ($p < 0,05$). У больных второй группы, по сравнению с первой, на протяжении 14 дней отмечено более медленное снижение индекса SCORAD. У пациентов первой группы на фоне использования локальной магнитотерапии индекс ДИШС снизился на 80% и составил в среднем $5,1 \pm 0,1$ балла. Тогда как во второй группе индекс снизился на 61% и составил в среднем $9,3 \pm 0,1$ балла (табл 1, 2).

Таблица 1
Сравнительная оценка ДИШС на фоне лечения (баллы)

Группы	Показатели ДИШС								
	Эритема	Отек	Мокнущие	Лихенизация	Папулы	Сухость	Шелушение	Трещины	Зуд
1-я группа до лечения, n = 22	2,5 ± 0,2	2,9 ± 0,2	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,2 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,5 ± 0,2	2,7 ± 0,2	3,8 ± 0,2
1-я группа после лечения, n = 22	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,3 ± 0,4	0,7 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,6 ± 0,2	0,3 ± 0,2
2-я группа до лечения, n = 22	2,4 ± 0,2	2,7 ± 0,4	2,5 ± 0,3	2,4 ± 0,4	2,5 ± 0,3	2,6 ± 0,2	2,4 ± 0,4	2,5 ± 0,2	3,6 ± 0,3
2-я группа после лечения, n = 22	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,6 ± 0,2

Таблица 2
Динамика индексов SCORAD и ДИШС под влиянием различных методов терапии (баллы)

	Индекс SCORAD		Индекс ДИШС	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1-я группа, n = 22	37,6 ± 1,8	8,3 ± 1,3	25,6 ± 0,1	5,1 ± 0,1
2-я группа, n = 22	39,5 ± 1,7	19,7 ± 2,3	24,1 ± 0,1	9,3 ± 0,1

В первой группе исходный индекс SCORAD в среднем составлял $37,6 \pm 1,8$ балла и к окончанию лечения составлял $8,3 \pm 1,3$ балла ($p < 0,05$). Во второй группе он был $39,5 \pm 1,7$ до и $19,7 \pm 2,3$ – после терапии ($p < 0,05$). Индекс SCORAD для первой группы снизился на 80%, а для второй – на 61% (табл. 2).

После терапии во всех группах отмечалась выраженная положительная динамика купирования зуда к 14-му дню лечения, однако в первой группе уменьшение зуда происходило в среднем к 3-му дню лечению, а во второй группе – к 8-му дню терапии. К концу терапии в первой группе зуд (индекс Пуруиндекс) снизился на 93%, а во второй – на 60% соответственно.

Динамика значений детского дерматологического индекса качества жизни (CDLQI) через 2 недели в первой группе составила 95,4% ($p < 0,05$), во второй – 76,2% ($p < 0,05$).

Заключение

Оценка клинической симптоматики и основных дерматологических индексов показала лучшие результаты при использовании низкочастотной локальной магнитотерапии в комплексе с наружной терапией. Тем самым данная физио-

терапевтическая методика может быть рекомендована детям с ограниченными формами экзематозного (спонгиозитического) дерматоза в форме атопического дерматита в любую стадию кожного патологического процесса. За период исследования не наблюдалось побочных явлений или отрицательной динамики на фоне терапии, что подтверждает безопасность данной методики.

Выводы

Локальная магнитотерапия обладает выраженным противовоспалительным и противозудным действием. Комплексное применение наружной терапии и локальной магнитотерапии является наиболее высокоэффективным и безопасным методом терапии с хорошей переносимостью, позволяющей достигать быстрый результат. Данная методика рекомендуется нами для применения в клинической практике при ограниченных формах атопического дерматита.

Список литературы / References

1. Родионов А. Н., Заславский Д. В., Сыдилов А. А. Экзематозные (спонгиозитические) дерматозы. Иллюстрированное руководство для врачей. Под ред. А. Н. Родионова. М.: ООО «Фармтек». 192 с. ISBN 978-5-8493-0399-4. Rodionov A. N., Zaslavsky D. V., Sydikov A. A. Eczematous (spongiotic) dermatoses. Illustrated guide for doctors. Ed. A. N. Rodionov. M.: Pharmtek LLC. 192 p. ISBN 978-5-8493-0399-4.
2. Искра Е. Л. Оценка уровня экспрессии белка плотных контактов – клаудина-10 и степени васкуляризации в клеточной культуре атопического дерматита. Е. Л. Искра. Фундаментальная наука и клиническая медицина материалы научной конференции. Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 года. Том XXIV. Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «Сциентия», 2021. С. 234-235. EDN IREOSU. Iskra E. L. Assessment of the level of expression of the tight junction protein – claudin-10 and the degree of vascularization in cell culture of atopic dermatitis. E. L. Iskra. Basic science and clinical medicine materials of the scientific conference, St. Petersburg, April 24, 2021. Volume XXIV. St. Petersburg: Publishing House 'Scientia', 2021. Pp. 234-235. EDN IREOSU.
3. Искра Е. Л., Искра А. С., Полякова В. О., Насыров Р. А. Атопический дерматит: современный взгляд на межклеточные взаимодействия. Молекулярная медицина. 2021. Т. 19, № 4. С. 15-18. DOI: 10.29296/24999490-2021-04-03. EDN YEVVHN. Iskra E. L., Iskra A. S., Polyakova V. O., Nasyrov R. A. Atopic dermatitis: A modern view of intercellular interactions. Molecular Medicine. 2021. Vol. 19, No. 4. Pp. 15-18. DOI: 10.29296/24999490-2021-04-03. EDN YEVVHN.
4. Родионов А. Н., Заславский Д. В., Сыдилов А. А. Клиническая дерматология. Иллюстрированное руководство для врачей. Под ред. А. Н. Родионова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 712 с.: ил. ISBN 978-5-9704-6675-9. Rodionov A. N., Zaslavsky D. V., Sydikov A. A. Clinical dermatology. Illustrated guide for doctors. Ed. A. N. Rodionov. 2nd ed., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 712 pp.: ill. ISBN 978-5-9704-6675-9.



Рисунок 1. Пациент В., 7 лет (первая группа, до и после лечения).

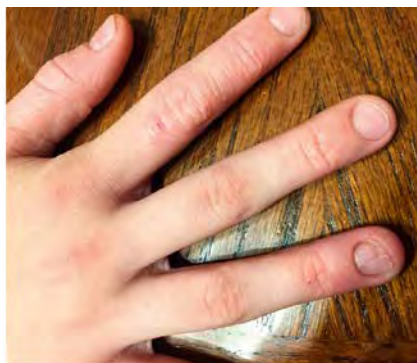


Рисунок 2. Пациент А. 16 лет (первая группа, до и после лечения).



5. Искра Е.А., Искра А.С., Полякова В.О., Насыров Р.А. Роль маркеров межклеточного взаимодействия в развитии атопического дерматита. Молекулярная медицина. 2022. Т. 20, № 5. С. 28–33. DOI: 10.29296/24999490-2022-05-04. EDN VYEWOW.
Iskra E.A., Iskra A.S., Polyakova V.O., Nasyrov R.A. The role of markers of intercellular interaction in the development of atopic dermatitis. Molecular Medicine. 2022. T. 20, No. 5. Pp. 28–33. DOI: 10.29296/24999490-2022-05-04. EDN VYEWOW.
6. Круглова Л.С. и др. Физиотерапия в дерматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016–304 с. 6: ил. ISBN 978–5–9704–3918–0.
Kruglova L.S. and others. Physiotherapy in dermatology. M.: GEOTAR-Media, 2016–304 p. 6: ill. ISBN 978–5–9704–3918–0.
7. Искра А.С., Искра Е.А., Суслова Г.А., Заславский Д.В. Применение магнитотерапии в лечении и медицинской реабилитации атопического дерматита у детей и подростков. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022. Т. 99, № 3. С. 66–74. DOI: 10.17116/kurort20229903166. EDN WXBULG.
Iskra A.S., Iskra E.A., Suslova G.A., Zaslavsky D.V. The use of magnetic therapy in the treatment and medical rehabilitation of atopic dermatitis in children and adolescents. Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. 2022. T. 99, No. 3. Pp. 66–74. DOI: 10.17116/kurort20229903166. EDN WXBULG.
8. Патент № 2766815 С 1. Российская Федерация, МПК А61Н2/06, А61Н2/08, А61Н 39/00. Способ лечения атопического дерматита: № 2021112657: заявл. 29.04.2021: опубл. 15.03.2022. Суслова Г.А., Заславский Д.В., Искра А.С., Искра Е.А.; заявитель ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. EDN VJBND.
Patent No. 2766815 C 1. Russian Federation, IPC A61N2/06, A61N2/08, A61N 39/00. Method for treating atopic dermatitis: No. 2021112657: application 04/29/2021: publ. 03/15/2022. Suslova G.A., Zaslavsky D.V., Iskra A.S., Iskra E.A.; applicant St. Petersburg State Pediatric Medical University. EDN VJBND.
9. Счастливая Н.И. Влияние магнитного поля на кожу при экспериментальном дерматите. Новости медико-биологических наук. 2017. Т. 15, № 2. С. 78–83. EDN ZCJINR.
Schastnaya N.I. The effect of a magnetic field on the skin in experimental dermatitis. Biomedical Sciences News. 2017. Vol. 15, No. 2. Pp. 78–83. EDN ZCJINR.
10. Искра А.С., Искра Е.А., Суслова Г.А., Заславский Д.В. Оценка эффективности комплексной терапии атопического дерматита у детей и подростков с применением транскраниальной магнитотерапии. Медицинский алфавит. 2023 (5): 71–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-5-71-75>
Iskra A.S., Iskra E.A., Suslova G.A., Zaslavsky D.V. Evaluation of the effectiveness of complex therapy for atopic dermatitis in children and adolescents using transcranial magnetic therapy. Medical alphabet. 2023 (5): 71–75.
11. Пономаренко Г.Н. Низкочастотная магнитотерапия. Пономаренко Г.Н., Улащик В.С. Федеральный научный центр реабилитации инвалидов имени Г.А. Альбрехта. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Институт физиологии НАН Беларуси. 2-е издание, исправленное. Санкт-Петербург. Без издательства, 2019. 171 с. ISBN 978–5–6040745–2–7. EDN EINDER.
Ponomarenko G.N. Low frequency magnetic therapy. Ponomarenko G.N., Ulashchik V.S. Federal Scientific Center for Rehabilitation of Disabled People n.a. G.A. Albrecht. Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus. 2nd edition, revised. Saint Petersburg. Without publisher, 2019. 171 p. ISBN 978–5–6040745–2–7. EDN EINDER.

Статья поступила / Received 07.09.23
Получена после рецензирования / Revised 17.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Искра Александр Сергеевич, аспирант кафедры реабилитации ФП и ДПО. E-mail: neonatol@list.ru. ORCID: 0000-0001-6907-5578

Искра Екатерина Леонидовна, аспирант кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. E-mail: e.iskra.doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1027-676x

Суслова Галина Анатольевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой реабилитации ФП и ДПО. E-mail: docgas@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4123-8675

Заславский Денис Владимирович, д.м.н., проф. E-mail: venerology@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5936-6232

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Искра Александр Сергеевич. E-mail: neonatol@list.ru

Для цитирования: Искра А.С., Искра Е.А., Суслова Г.А., Заславский Д.В. Оценка эффективности комплексной терапии ограниченного экзематозного (спонгиозного) дерматоза у детей и подростков с применением локальной низкочастотной магнитотерапии. Медицинский алфавит. 2023; (24): 62–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-62-65>

About authors

Iskra Alexander S., post-graduate student of Dept of Rehabilitation of Faculty of Physical Education and Additional Professional Education. E-mail: neonatol@list.ru. ORCID: 0000-0001-6907-5578

Iskra Ekaterina L., graduate student of Dept of Pathological Anatomy with a course in Forensic Medicine. E-mail: e.iskra.doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1027-676x

Suslova Galina A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept Rehabilitation of Faculty of Physical Education and Additional Professional Education. E-mail: docgas@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4123-8675

Zaslavsky Denis V., DM Sci (habil.), professor. E-mail: venerology@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5936-6232

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Iskra Alexander S. E-mail: neonatol@list.ru

For citation: Iskra A.S., Iskra E.A., Suslova G.A., Zaslavsky D.V. Evaluation of effectiveness of complex therapy for limited eczematous (spongiotic) dermatosis in children and adolescents using local low-frequency magnetotherapy. Medical alphabet. 2023; (24): 62–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-62-65>

DOI: 10.33667/2078-5631-2023-24-65-70

Новый комплексный метод терапии атрофических рубцов кожи

С.Ю. Долгих¹, А.Г. Стенько^{1,2}, Н.В. Грязева¹

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

²АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

РЕЗЮМЕ

Стрии (striae distensae), широко известные как растяжки, представляют собой видимые линейные атрофические рубцы. Несмотря на достаточно многочисленные исследования, отсутствие унифицированного подхода к проблеме лечения атрофических рубцов, подробной клинико-морфологической классификации приводит к тому, что врачи эмпирически выбирают тактику ведения пациентов, что обуславливает ненадежность или даже отсутствие эффекта, необходимость проведения многочисленных повторных курсов терапии, значительные экономические затраты. В статье представлены данные по изучению эффективности различных методов терапии. В зависимости от метода терапии путем простой рандомизации пациенты были распределены в три группы. В исследовании была применена визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки клинических симптомов АР. Комплексное применение фракционного аблятивного лазера и ФДТ с топическим фотосенсибилизатором хлорин е6 обладает высокой эффективностью в лечении атрофических рубцов длительностью более года (динамика ВАШ – 74,9%), фракционный аблятивный лазер обладает умеренной эффективностью при длительно существующих атрофических рубцах (динамика ВАШ – 65,6%), при этом ФДТ в виде монотерапии обладает недостаточной эффективностью (динамика ВАШ – 45,6%).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атрофические рубцы, стрии, фракционный аблятивный лазер, ФДТ с топическим фотосенсибилизатором хлорин е6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New comprehensive method for treatment of atrophic skin scars

S. Yu. Dolgikh¹, A. G. Stenko^{1,2}, N. V. Gryazeva¹

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²JSC Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

SUMMARY

Striae distensae, commonly known as stretch marks, are visible linear atrophic scars. Despite quite numerous studies, the lack of a unified approach to the problem of treating atrophic scars, a detailed clinical and morphological classification leads to the fact that doctors empirically choose patient management tactics, which leads to unreliability or even lack of effect, the need for numerous repeated courses of therapy, and significant economic costs. The article presents data on studying the effectiveness of various methods of therapy. Depending on the method of therapy, patients were divided into three groups by simple randomization. The study used a visual analogue scale (VAS) to assess the clinical symptoms of AR. The combined use of fractional ablative laser and PDT with the topical photosensitizer chlorin e6 is highly effective in the treatment of atrophic scars lasting more than a year (VAS dynamics – 74.9%), fractional ablative laser is moderately effective in long-term atrophic scars (VAS dynamics – 65.6%), while PDT in the form of monotherapy is insufficiently effective (VAS dynamics – 45.6%).

KEYWORDS: atrophic scars, striae, fractional ablative laser, PDT with topical photosensitizer chlorin e6.

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

Атрофический рубец (АР) возникает в результате воздействия эндогенных и экзогенных факторов и проявляется нарушением структуры и истончением эпидермально-дермального и подкожного жирового слоя кожи [1].

Несмотря на достаточно многочисленные исследования, отсутствие унифицированного подхода к проблеме лечения атрофических рубцов, подробной клинико-морфологической классификации приводит к тому, что врачи эмпирически выбирают тактику ведения пациентов, что обуславливает ненадежность или даже отсутствие эффекта, необходимость проведения многочисленных повторных курсов терапии, значительные экономические затраты [2].

Для решения вопроса о способах лечения атрофических рубцов определяющее значение имеют их клиническая разновидность, срок существования, так как различные фенотипы АР требуют разных методов терапии и их методологии [3]. В клинической практике наиболее часто из атрофических рубцов встречаются АР постакне и гормональнозависимые АР (стрии) [4].

Стрии (*striae distensae*), широко известные как растяжки, представляют собой видимые линейные атрофические рубцы. Стрии впервые были описаны в медицинской литературе Тройзье и Менетрие в 1829 году. В 1936 году Нарделли назвал эти поражения атрофическими стриями [5]. Они вдвое чаще наблюдаются у женщин и встречаются в возрастной группе от 5 до 50 лет [6]. Стрии широко распространены и часто вызывают отрицательное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов.

Стрии обычно развиваются при различных физиологических состояниях, таких как беременность, всплеск роста в период полового созревания или быстрое изменение пропорций определенных частей тела, например, у штангистов, при ожирении или, наоборот, потере веса [7]. Они также наблюдаются при патологических состояниях с гиперкортицизмом, например синдром Кушинга [8], и генетических нарушениях, таких как синдром Марфана [9]. Стрии иногда могут возникать как побочный эффект, связанный с лекарствами, такими как местная или системная терапия кортикостероидами [10] и ингибиторами антиретровирусной протеазы (индинавир) [11]. Таким образом,

стрии являются многофакторным заболеванием, и точный этиопатогенез все еще остается не до конца изученным. Первичная патология заключается в измененном каркасе соединительной ткани дермы с участием компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), а именно фибриллина, эластина, фибронектина и коллагена [12]. Так, для стрий характерны следующие изменения: эпидермис тонкий с потерей кожных сосочков и истончением сетчатого слоя, в дерме отмечается снижение компонентов внеклеточного матрикса, коллагена, фибронектина, фибриллина и эластина [13]. В норме матрикс дермы состоит из переплетенных коллагена и эластина [14], при этом коллагеновые фибриллы собраны в плотные пучки, обеспечивающие тургор кожи, а эластичные волокна обеспечивают эластичность кожи [15]. При развитии стрий пучки коллагена расходятся, а коллагеновые фибриллы не образуют пучков, эластичные волокна разрушаются. Стрии возникают в результате чрезмерного механического растяжения кожи до точки разрыва в дерме, при этом фибробласты не способны адекватно синтезировать компоненты ВКМ [16], что приводит к снижению фибронектина и проколлагена типа I и III [17]. Клинически заболевание проходит две стадии – начальную эритематозную, воспалительную (*striae rubrae* – красные стрии) и позднюю, атрофическую (*striae albae* – белые стрии) [18].

Стрии, прежде всего, являются эстетическим дефектом и могут значительно снижать качество жизни. В ряде случаев стрии самостоятельно регрессируют, в большей степени это касается стрий у подростков с СД и вызванных кортикостероидами. Однако в подавляющем большинстве случаев стрии носят стойкий характер и требуют терапии.

Лечение пациентов с данной патологией связано с определенными трудностями и представляет сложность для практических врачей. В связи с этим очень важно понимать механизмы действия различных терапевтических методов, выбирать наиболее эффективные и обеспечивать правильное консультирование пациентов для оптимизации результатов лечения [10].

Ведущими факторами при выборе метода терапии атрофических рубцов являются высокая эффективность, малая травматичность, приемлемый профиль безопасности.

Таблица 1

Показатели, оцениваемые в визуальной аналоговой шкале

Клинический признак	Баллы										
Цвет	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Рельеф	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Депигментация	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сосудистый компонент	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Снижение эластичности	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Западение (глубина)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ширина	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Под нашим наблюдением находилось 107 пациентов с атрофическими гормональнозависимыми рубцами. В зависимости от метода терапии путем простой рандомизации пациенты были распределены в три группы (рис. 1):

- в первой группе ($n = 37$) проводилась терапия с помощью эрбиевого лазера – две процедуры с интервалом 8 недель;
- во второй группе ($n = 31$) проводилась фотодинамическая терапия с топическим фотосенсибилизатором хлорин еб – восемь процедур с интервалом в неделю;
- третьей группе ($n = 39$) проводилась комплексная терапия: в один день последовательно проводилась терапия эрбиевым лазером и фотодинамическая терапия с топическим фотосенсибилизатором хлорин еб – две процедуры с интервалом 8 недель.

В исследовании была применена визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки клинических симптомов АР со следующей интерпретацией: минимальное значение суммарного ВАШ – 0 баллов, максимальное – 70 баллов. В связи с различной кратностью процедур результаты оценивали в следующих контрольных точках: до терапии (В2), после первой процедуры (первая и третья группы и после четырех процедур во второй группе) (В3) и через 8 недель после окончания терапии во всех группах (В4).

До терапии показатель ВАШ (цвет) соответствовал средним значениям. В контрольной точке В3 отмечалась достоверная динамика во всех группах, более выраженная в третьей группе. В контрольной точке В4 также во всех группах результаты были хорошими с выявленным преимуществом комплексного метода (табл. 2).

В контрольной точке В2 показатель ВАШ (рельеф) также соответствовал средним значениям. В точке В3 достоверная динамика данного показателя отмечалась в первой группе ($p = 0,0061$) и после комплексного метода ($p = 0,0035$). В контрольной точке В4, по сравнению с показателями В2, достоверный результат отмечался во всех группах с выявленным преимуществом комплексного метода (табл. 3).

В контрольной точке В2 показатель ВАШ (депигментация) был выше средних значений. В контрольной точке В3 наиболее значимая динамика данного показателя отмечалась во второй ($p = 0,0306$) и третьей ($p = 0,0023$) группах, при этом более выраженная в третьей группе. В контрольной точке В4 сохранялась аналогичная динамика (табл. 4).

Исходный показатель ВАШ (сосудистый компонент) был низким (1–2 балла), что отражает состояние МЦП в белых стриях (спазм, обеднение сосудистого русла). В контрольной точке В3 наблюдалась положительная во второй ($p = 0,0031$) и третьей ($p = 0,0024$) группах.

Таблица 2

Динамика показателя ВАШ (цвет) в контрольных точках В2, В3 и В4

Параметр	I группа	II группа	III группа	p1
Среднее значение	4,1468	4,1853	4,2374	$p_{1-2} = 0,8242$
Стандартное отклонение	0,5437	0,6139	0,5351	$p_{1-3} = 0,6475$ $p_{2-3} = 0,7013$
Среднее значение	2,6492	3,4275	1,9513	$p_{1-2} = 0,0281$
Стандартное отклонение	0,4129	1,0438	0,3486	$p_{1-3} = 0,0354$ $p_{2-3} = 0,0162$
p	0,0012	0,0653	0,0052	
Среднее значение	2,0157	2,6314	0,6743	$p_{1-2} = 0,0633$
Стандартное отклонение	0,2687	0,3725	0,3208	$p_{1-3} = 0,0085$ $p_{2-3} = 0,0179$
p	0,0028	0,0045	0,0031	

Примечание: голубой цвет – до терапии В2, зеленый цвет – после первой процедуры (первая, третья группы) и после четырех процедур (вторая группа) В3, коричневый цвет – после окончания терапии В4. Красным выделены $p > 0,05$, что расценивалось как недостоверные результаты. P – использовался парный t -критерий Стьюдента (сравнение внутри групп). $P1$ – использовался критерий однофакторный ANOVA (сравнение между группами).

Таблица 3

Динамика показателя ВАШ (рельеф) в контрольных точках В2, В4 и В5

Параметр	I группа	II группа	III группа	p1
Среднее значение	5,2461	5,1942	5,3057	$p_{1-2} = 0,0724$
Стандартное отклонение	0,5107	0,6527	0,4893	$p_{1-3} = 0,0658$ $p_{2-3} = 0,0563$
Среднее значение	4,0392	4,6951	3,3506	$p_{1-2} = 0,0841$
Стандартное отклонение	0,5724	0,2572	0,5431	$p_{1-3} = 0,0209$ $p_{2-3} = 0,0053$
p	0,0061	0,5249	0,0035	
Среднее значение	2,1412	3,0211	1,6267	$p_{1-2} = 0,0372$
Стандартное отклонение	0,6735	0,5347	0,4282	$p_{1-3} = 0,0084$ $p_{2-3} = 0,0061$
p	0,0028	0,0683	0,0034	

Примечание: голубой цвет – до терапии В2, зеленый цвет – после первой процедуры (первая, третья группы) и после четырех процедур (вторая группа) В3, коричневый цвет – после окончания терапии В4. Красным выделены $p > 0,05$, что расценивалось как недостоверные результаты. P – использовался парный t -критерий Стьюдента (сравнение внутри групп). $P1$ – использовался критерий однофакторный ANOVA (сравнение между группами).

Таблица 4

Динамика показателя ВАШ (депигментация) в контрольных точках В2, В4 и В5

Параметр	I группа	II группа	III группа	p1
Среднее значение	7,7581	7,6943	7,7193	$p_{1-2} = 0,0692$
Стандартное отклонение	0,9454	0,8261	0,5826	$p_{1-3} = 0,0745$ $p_{2-3} = 0,0613$
Среднее значение	6,0173	4,3052	2,7815	$p_{1-2} = 0,0208$
Стандартное отклонение	0,7218	0,5368	0,6142	$p_{1-3} = 0,0013$ $p_{2-3} = 0,0057$
p	0,0671	0,0306	0,0023	
Среднее значение	2,4582	3,0577	1,9506	$p_{1-2} = 0,0401$
Стандартное отклонение	0,8536	0,5162	0,4201	$p_{1-3} = 0,0028$ $p_{2-3} = 0,0047$
p	0,0327	0,0019	0,0026	

Примечание: голубой цвет – до терапии В2, зеленый цвет – после первой процедуры (первая, третья группы) и после четырех процедур (вторая группа) В3, коричневый цвет – после окончания терапии В4. Красным выделены $p > 0,05$, что расценивалось как недостоверные результаты. P – использовался парный t -критерий Стьюдента (сравнение внутри групп). $P1$ – использовался критерий однофакторный ANOVA (сравнение между группами).

В контрольной точке В4 нарастание эффекта наблюдалось только в третьей ($p = 0,0032$) группе. Таким образом, в отношении сосудистого компонента АР у пациентов с длительно существующими рубцами наиболее эффективен разработанный физиотерапевтический комплекс (табл. 5).

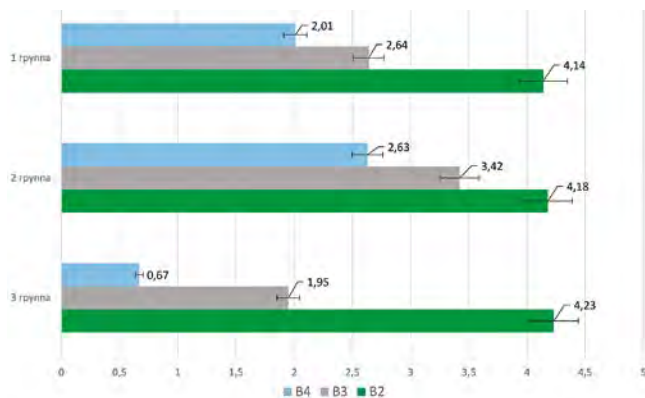


Рисунок 1. Сравнительные данные среднего балла шкалы ВАШ «Цвет» ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с гормональнозависимыми атрофическими рубцами под влиянием различных методов терапии.

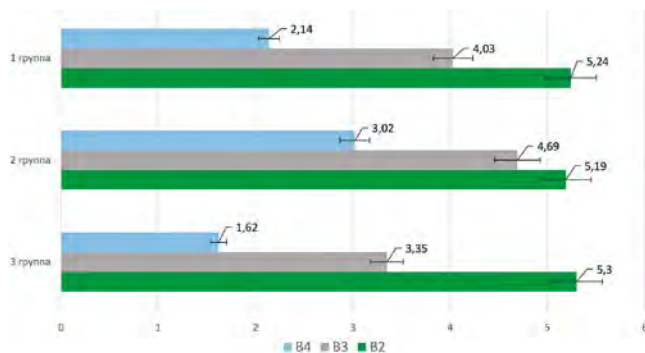


Рисунок 2. Сравнительные данные среднего балла шкалы ВАШ «Рельеф» ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с гормональнозависимыми атрофическими рубцами под влиянием различных методов терапии.

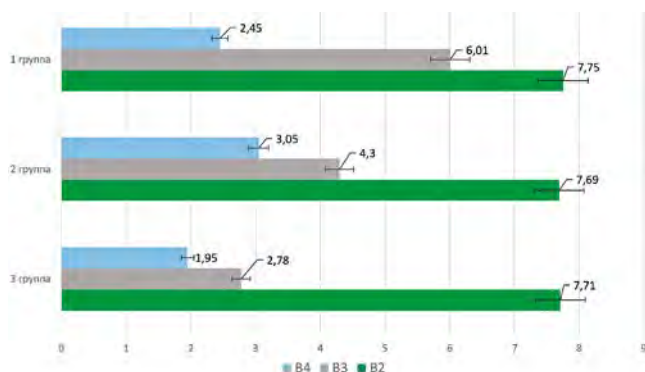


Рисунок 3. Сравнительные данные среднего балла шкалы ВАШ «Депигментация» ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с гормональнозависимыми атрофическими рубцами под влиянием различных методов терапии.

Снижение эластичности – один из патогномоничных признаков АР. Так, до терапии показатель соответствовал практически максимальным баллам (9 баллов). В контрольной точке В3 показатель ВАШ (эластичность) достоверно значимо улучшился во всех группах, при этом более выраженная динамика отмечалась в первой ($p = 0,0007$) и третьей ($p = 0,0035$) группах. В контрольной точке В4, по сравнению с показателями В3, наблюдалось нарастание положительной динамики во всех группах с явным преимуществом терапевтического комплекса (0,0026) и лазерной терапии (0,0054) (табл. 6).

В контрольной точке В2 показатель ВАШ (западение) соответствовал высоким значениям – 7–8 баллов. В точке

Таблица 5
Динамика показателя ВАШ (сосудистый компонент) в контрольных точках В2, В4 и В5

Параметр	I группа	II группа	III группа	p1
Среднее значение	1,5923	1,6143	1,6012	$p_{1-2} = 0,0715$
Стандартное отклонение	0,3184	0,3721	0,4583	$p_{1-3} = 0,0553$ $p_{2-3} = 0,0671$
Среднее значение	0,9215	0,7406	0,7084	$p_{1-2} = 0,0594$
Стандартное отклонение	0,4752	0,3645	0,2195	$p_{1-3} = 0,0647$ $p_{2-3} = 0,0498$
p	0,0594	0,0031	0,0024	
Среднее значение	0,7451	0,5947	0,3157	$p_{1-2} = 0,0895$
Стандартное отклонение	0,3809	0,1152	0,1005	$p_{1-3} = 0,0272$ $p_{2-3} = 0,0046$
p	0,0642	0,0571	0,0032	

Примечание: голубой цвет – до терапии B2, зеленый цвет – после первой процедуры (первая, третья группы) и после четырех процедур (вторая группа) В3, коричневый цвет – после окончания терапии B4. Красным выделены $p > 0,05$, что расценивалось как недостоверные результаты. P – использовался парный t-критерий Стьюдента (сравнение внутри групп). P1 – использовался критерий однофакторный ANOVA (сравнение между группами).

Таблица 6
Динамика показателя ВАШ (эластичность) в контрольных точках В2, В4 и В5

Параметр	I группа	II группа	III группа	p1
Среднее значение	8,3745	8,5271	8,5613	$p_{1-2} = 0,0744$
Стандартное отклонение	0,4208	0,3834	0,4782	$p_{1-3} = 0,0859$ $p_{2-3} = 0,0635$
Среднее значение	3,8651	6,7051	4,1652	$p_{1-2} = 0,0012$
Стандартное отклонение	0,5372	0,3968	0,3507	$p_{1-3} = 0,0748$ $p_{2-3} = 0,0053$
p	0,0007	0,0018	0,0035	
Среднее значение	1,8473	4,2265	1,6082	$p_{1-2} = 0,0024$
Стандартное отклонение	0,2201	0,3819	0,3647	$p_{1-3} = 0,0657$ $p_{2-3} = 0,0081$
p	0,0054	0,0293	0,0026	

Примечание: голубой цвет – до терапии B2, зеленый цвет – после первой процедуры (первая, третья группы) и после четырех процедур (вторая группа) В3, коричневый цвет – после окончания терапии B4. Красным выделены $p > 0,05$, что расценивалось как недостоверные результаты. P – использовался парный t-критерий Стьюдента (сравнение внутри групп). P1 – использовался критерий однофакторный ANOVA (сравнение между группами).

В3 наиболее выраженная положительная динамика отмечалась в первой ($p = 0,0015$) и третьей ($p = 0,0027$) группах. В контрольной точке В4 достоверная положительная динамика отмечалась во всех группах, при этом следует отметить, что наибольшая эффективность наблюдалась в третьей (0,0015) группе и несколько более низкая – в первой (0,0021) (табл. 7).

В контрольной точке В2 показатель ВАШ (ширина) соответствовал низким значениям, что характерно для длительно существующих АР. В точке В3 положительная динамика отмечалась в первой ($p = 0,0017$) и третьей ($p = 0,0041$) группах. В контрольной точке В4 после терапии показатель ВАШ, в сравнении с показателем В3, улучшился во всех группах (рис. 7, табл. 8).

Сравнивая полученные данные, следует отметить, что в отношении купирования основных клинических симптомов АР (белые стрии) большую эффективность показал физиотерапевтический комплекс (третья группа), по ряду показателей сопоставимая эффективность наблюдалась после лазерной терапии (первая группа), при этом после ФДТ в целом эффект был умеренным

Таблица 7
Динамика показателя ВАШ (западение тканей)
в контрольных точках В2, В4 и В5

Параметр	I группа	II группа	III группа	p1
Среднее значение	7,5263	7,5864	7,7321	$p_{1-2} = 0,0673$
Стандартное отклонение	0,4921	0,6351	0,5729	$p_{1-3} = 0,0805$ $p_{2-3} = 0,0629$
Среднее значение	3,2857	6,7903	3,0382	$p_{1-2} = 0,0748$
Стандартное отклонение	0,5943	0,6524	0,7573	$p_{1-3} = 0,0692$ $p_{2-3} = 0,0053$
p	0,0015	0,0631	0,0027	
Среднее значение	2,3062	4,2592	2,0891	$p_{1-2} = 0,0053$
Стандартное отклонение	0,4851	0,7048	0,4729	$p_{1-3} = 0,0724$ $p_{2-3} = 0,0671$
p	0,0021	0,0045	0,0015	

Примечание: голубой цвет – до терапии В2, зеленый цвет – после первой процедуры (первая, третья группы) и после четырех процедур (вторая группа) В3, коричневый цвет – после окончания терапии В4. Красным выделены $p > 0,05$, что расценивалось как недостоверные результаты. P – использовался парный t-критерий Стьюдента (сравнение внутри групп). P1 – использовался критерий однофакторный ANOVA (сравнение между группами).

Таблица 8
Динамика показателя ВАШ (ширина) в контрольных точках В2, В4 и В5

Параметр	I группа	II группа	III группа	p1
Среднее значение	1,9215	1,9346	1,8704	$p_{1-2} = 0,0723$
Стандартное отклонение	0,2786	0,3150	0,3091	$p_{1-3} = 0,0614$ $p_{2-3} = 0,0572$
Среднее значение	1,2431	1,8109	1,0327	$p_{1-2} = 0,0231$
Стандартное отклонение	0,2763	0,2314	0,1584	$p_{1-3} = 0,0588$ $p_{2-3} = 0,0047$
p	0,0017	0,0718	0,0041	
Среднее значение	0,7135	1,1045	0,5735	$p_{1-2} = 0,0082$
Стандартное отклонение	0,1491	0,1634	0,1924	$p_{1-3} = 0,0651$ $p_{2-3} = 0,0077$
p	0,0008	0,0007	0,0007	

Примечание: голубой цвет – до терапии В2, зеленый цвет – после первой процедуры (первая, третья группы) и после четырех процедур (вторая группа) В3, коричневый цвет – после окончания терапии В4. Красным выделены $p > 0,05$, что расценивалось как недостоверные результаты. P – использовался парный t-критерий Стьюдента (сравнение внутри групп). P1 – использовался критерий однофакторный ANOVA (сравнение между группами).

Таблица 9
Динамика суммарного показателя ВАШ (баллы)

Параметр	I группа	II группа	III группа	p1
Среднее значение	36,3465	34,7822	36,8941	$p_{1-2} = 0,0613$
Стандартное отклонение	2,5213	3,6919	3,1128	$p_{1-3} = 0,0592$ $p_{2-3} = 0,0748$
Среднее значение	16,5762	24,6314	14,8506	$p_{1-2} = 0,0084$
Стандартное отклонение	3,2253	2,8756	2,7971	$p_{1-3} = 0,0577$ $p_{2-3} = 0,0039$
p	0,03481	0,04247	0,0165	
Среднее значение	12,5127	18,4931	9,2371	$p_{1-2} = 0,0405$
Стандартное отклонение	1,0836	1,1657	1,0415	$p_{1-3} = 0,0371$ $p_{2-3} = 0,0065$
p	0,0142	0,02613	0,0182	

Примечание: голубой цвет – до терапии В2, зеленый цвет – после первой процедуры (первая, третья группы) и после четырех процедур (вторая группа) В3, коричневый цвет – после окончания терапии В4. Красным выделены $p > 0,05$, что расценивалось как недостоверные результаты. P – использовался парный t-критерий Стьюдента (сравнение внутри групп). P1 – использовался критерий однофакторный ANOVA (сравнение между группами).

(табл. 9). Так, суммарный ВАШ в первой группе в контрольной точке В3 снизился на 54,6% по сравнению с В2 ($p = 0,0340$), и в контрольной точке В4 – на 65,6% по сравнению с В2 (на 24,2% по сравнению с В3 при $p = 0,0110$). Суммарный ВАШ во второй группе в контрольной точке

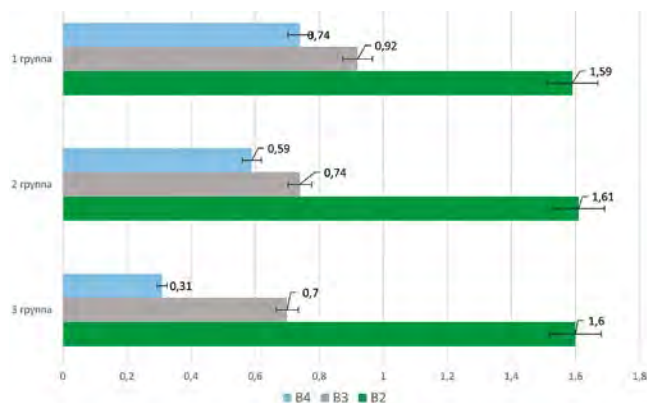


Рисунок 4. Сравнительные данные среднего балла шкалы ВАШ «Соудистый компонент» ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с гормональнозависимыми атрофическими рубцами под влиянием различных методов терапии.

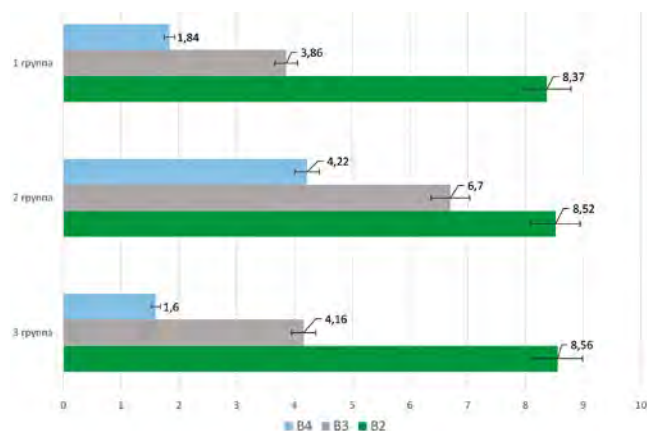


Рисунок 5. Сравнительные данные среднего балла шкалы ВАШ «Эластичность» ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с гормональнозависимыми атрофическими рубцами под влиянием различных методов терапии.

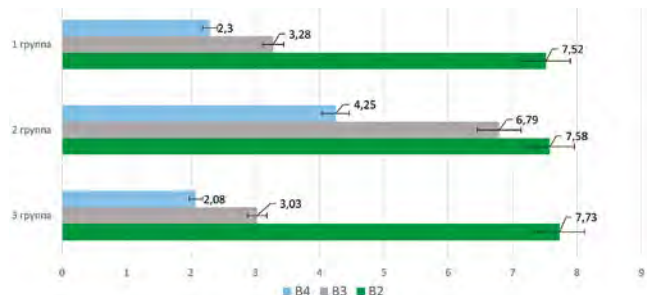


Рисунок 6. Сравнительные данные среднего балла шкалы ВАШ «Западение» ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с гормональнозависимыми атрофическими рубцами под влиянием различных методов терапии.

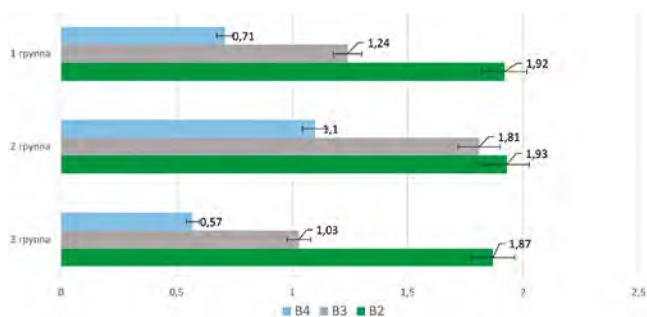


Рисунок 7. Сравнительные данные среднего балла шкалы ВАШ «Ширина» ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с гормональнозависимыми атрофическими рубцами под влиянием различных методов терапии.



Рисунок 8. Сравнительные данные среднего балла шкалы ВАШ ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с гормональнозависимыми рубцами под влиянием различных методов терапии.

В3 снизился на 29,2% по сравнению с В2 ($p = 0,0420$), и в контрольной точке В4 – на 45,6% по сравнению с В2 (на 24,9% по сравнению с В3 при $p = 0,0260$). Суммарный ВАШ в третьей группе в контрольной точке В3 снизился на 59,8% по сравнению с В2 ($p = 0,0166$), и в контрольной точке В4 – на 74,9% по сравнению с В2 (на 37,8% по сравнению с В3 при $p = 0,1800$).

Анализируя полученные данные, следует отметить, что комплексное применение фракционного аблятивного лазера и ФДТ с топическим фотосенсибилизатором хлорин е6 обладает высокой эффективностью в лечении атрофических рубцов длительностью более года (динамика ВАШ – 74,9%). Фракционный аблятивный лазер обладает умеренной эффективностью при длительно существующих атрофических рубцах (динамика ВАШ – 65,6%), при этом ФДТ в виде монотерапии обладает недостаточной эффективностью (динамика ВАШ – 45,6%).

Сравнительные данные динамики суммарного показателя индекса ВАШ, в зависимости от метода лечения, у пациентов с АР представлены на рисунке 8.

Таким образом, комплексное применение фракционного аблятивного лазера и ФДТ с топическим фотосенсибилизатором хлорин е6 обладает высокой эффективностью в лечении атрофических рубцов длительностью более года (динамика ВАШ – 74,9%), фракционный

аблятивный лазер обладает умеренной эффективностью при длительно существующих атрофических рубцах (динамика ВАШ – 65,6%), при этом ФДТ в виде монотерапии обладает недостаточной эффективностью (динамика ВАШ – 45,6%).

Список литературы / References

- Озерская О. С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб.: ОАО «Искусство России» 2007. 224 с.
- Ozerskaya O. S. Skin scars and their dermatocosmetological correction. St. Petersburg: OJSC 'Art of Russia' 2007. 224 p.
- Мантурова Н. Е., Круглова Л. С., Стенько А. Г. Рубцы кожи. ГЭОТАР-Медиа. 2021. 238 с.
- Manturova N. E., Kruglova L. S., Stenko A. G. Skin scars. GEOTAR-Media. 2021. 238 p.
- Круглова Л. С., Колчева П. А., Корчажкина Н. Б. Обзор современных методов коррекции рубцов постакне. Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 4. С. 155–164.
- Kruglova L. S., Kolcheva P. A., Korchazhina N. B. Review of modern methods for correcting post-acne scars. Bulletin of New Medical Technologies. 2018. Vol. 25, No. 4. Pp. 155–164.
- Талыбова А. П., Стенько А. Г., Корчажкина Н. Б. Инновационные физиотерапевтические технологии в лечении комбинированных рубцовых изменений кожи. Физиотерапевт. 2017. № 1. С. 47–54.
- Talibova A. P., Stenko A. G., Korchazhina N. B. Innovative physiotherapeutic technologies in the treatment of combined cicatricial changes in the skin. Physiotherapist. 2017. No. 1. Pp. 47–54.
- Rogalski C., Hausteil UF, Glander HJ, Paasch U. Extensive striae distensae as a result of topical corticosteroid therapy in psoriasis vulgaris. Acta Derm Venereol. 2003; 83: 54–55.
- Lovell CR. Acquired Disorders of Dermal Connective Tissue – Striae in Rook's Textbook of Dermatology (Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D) 9th ed. Chichester UK: 2016. P. 96.9–10.
- Ammar NM, Rao B, Schwartz RA, Janniger CK. Adolescent striae. Cutis. 2000; 65: 69–70.
- Shuster S. The cause of striae distensae. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1979; 59: 161–169.
- Agg B, Benke K, Szilveszter B, Polos M, Daroczi L, Odler B, et al. Possible extra-cardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. BMC Cardiovasc Disord. 2014; 14: 47.
- Nuutinen P, Riekkari R, Parikka M, Salo T, Autio P, Risteli J, et al. Modulation of collagen synthesis and mRNA by continuous and intermittent use of topical hydrocortisone in human skin. Br J Dermatol. 2003; 148: 39–45.
- Darvay A, Acland K, Lynn W, Russell-Jones R. Striae formation in two HIV-positive persons receiving protease inhibitors. J Am Acad Dermatol. 1999; 41: 467–469.
- Ud-Din S, McGeorge D, Bayat A. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30: 211–222.
- Stamatas GN, Lopes-Da-Cunha A, Nkengne A, Bertin C. Biophysical properties of Striae Distensae evaluated in vivo using non-invasive assays. Skin Res Technol. 2015; 21: 254–258.
- Trace AP, Enos CW, Mantel A, Harvey VM. Keloids and Hypertrophic Scars: A Spectrum of Clinical Challenges. Am J Clin Dermatol. 2016; 17: 201–223.
- Waniphakdeedecha R. Treatment of striae distensae with variable square pulse Erbium: YAG laser resurfacing. J Laser Health Acad. 2012; 1. P. 15.
- Mitts TF, Jimenez F, Hinek A. Skin biopsy analysis reveals predisposition to stretch mark formation. Aesthet Surg J. 2005; 25: 593–600.
- Keen MA. Striae distensae: What's new at the horizon? BJMP 2016; 9: a919.
- Cho S, Park ES, Lee DH, Li K, Chung JH. Clinical features and risk factors for striae distensae in Korean adolescents. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006; 20: 1108–1113.

Статья поступила / Received 07.09.23
Получена после рецензирования / Revised 17.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Долгих Светлана Юрьевна, врач-дерматовенеролог, косметолог, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: s.dolgikh@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4401-6958

Стенько Анна Германовна, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, зав. отделением косметологии². E-mail: stenka1@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-6686-4253

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

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

²АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

Автор для переписки: Долгих Светлана Юрьевна. E-mail: s.dolgikh@mail.ru

About authors

Dolgikh Svetlana Yu., dermatovenerologist, cosmetologist, applicant for Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: s.dolgikh@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4401-6958

Stenko Anna G., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹, head of Dept of Cosmetology². E-mail: stenka1@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-6686-4253

Gryazeva Natalia V., PhD Med, associate professor at Department of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²JSC Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

Corresponding author: Dolgikh Svetlana Yu. E-mail: s.dolgikh@mail.ru

Для цитирования: Долгих С. Ю., Стенько А. Г., Грязева Н. В. Новый комплексный метод терапии атрофических рубцов кожи. Медицинский алфавит. 2023; (24): 65–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-65-70>

For citation: Dolgikh S. Yu., Stenko A. G., Gryazeva N. V. New comprehensive method for treatment of atrophic skin scars. Medical alphabet. 2023; (24): 65–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-65-70>



Инновационный комплексный метод терапии гипертрофических рубцов кожи

А. Р. Ногеров¹, Л. С. Круглова¹, А. Г. Стенько^{1,2}, Н. Е. Мантурова³

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

²АО «Институт пластической хирургии», Москва

³ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Многие методы терапии ГР на сегодняшний день недостаточно изучены в плане высокой доказательной базы, а данные носят противоречивый характер, что определяет актуальность исследований, направленных на разработку и изучение эффективности, безопасности новых методов, позволяющих влиять на основные звенья патогенеза патологических рубцов. Целью нашего исследования было научно обосновать и разработать комбинированный метод терапии пациентов с гипертрофическими рубцами тяжелой степени тяжести длительностью до 1 года с использованием неодимового лазера и пневмокинетической терапии 5-фторурацила и дуратного кортикостероида на основании исследования процессов гемодинамики. В группу исследования вошли 34 пациента с гипертрофическими рубцами, которым проводили две процедуры пневмокинетической терапии с ГКС и 5-ФУ с интервалом 2 месяца. Еще через месяц проводили лазеротерапию неодимовым лазером (1064 нм). Результаты проведенного исследования методом ЛДФ были подтверждены ранее полученные результаты об исходных изменениях в микроциркуляторном русле при гипертрофических рубцах, а также получены данные о высокой эффективности разработанного метода пневмокинетической терапии ГКС + 5-ФУ и последовательного применения неодимового лазера (1064 нм).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертрофические рубцы, лазеротерапия, пневмокинетическая терапия, глюкокортикостероид, 5-фторурацил.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Innovative complex method of therapy of hypertrophic skin scars

A. P. Nogеров¹, L. S. Kruglova¹, A. G. Stenko^{1,2}, N. E. Manturova³

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Institute for Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Many methods of therapy for GR are currently insufficiently studied in terms of a high evidence base, and the data are contradictory, which determines the relevance of research aimed at developing and studying the effectiveness and safety of new methods that can influence the main links in the pathogenesis of pathological scars. The aim of our study was to scientifically substantiate and develop a combined method of therapy for patients with severe hypertrophic scars lasting up to 1 year using a neodymium laser and pneumokinetic therapy with 5-fluorouracil and durant corticosteroid based on a study of hemodynamic processes. The study group included 34 patients with hypertrophic scars who underwent two procedures of pneumokinetic therapy with GCS and 5-FU, with an interval of two months. After another one month, laser therapy with a neodymium laser (1064nm) was performed. The results of the LDF study confirmed the early results obtained on the initial changes in the microcirculatory bed in hypertrophic scars, as well as data on the high efficiency of the developed method of pneumokinetic therapy of GCS + 5-FU and the sequential use of a neodymium laser (1064 nm).

KEYWORDS: hypertrophic scars, laser therapy, pneumokinetic therapy, glucocorticosteroid, 5-fluorouracil.

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

Гипертрофические рубцы формируются через несколько недель после травмы. Они прогрессируют от 3 до 6 месяцев и, если факторы риска незначительны, могут самопроизвольно регрессировать. Этот процесс можно ускорить с помощью консервативных методов лечения, которые уменьшают объем гипертрофического рубца и купируют боль и зуд. Гипертрофические рубцы редко требуют хирургического вмешательства, если они не сокращаются и не вызывают дисфункцию движений в суставах, в данном случае показано оперативное вмешательство [1, 2]. В ранние сроки показаны компрессионная терапия, гелевые пластины, терапия давлением. В более поздние сроки проводится лечение с использованием ГКС, лучевая терапия, лазерные

технологии [3–5]. При неэффективности данных методов рассматривается вопрос об использовании 5-фторурацила и других супрессивных методов, как правило, в комбинациях. Многие методы на сегодняшний день недостаточно изучены в плане высокой доказательной базы, а данные носят противоречивый характер, что определяет актуальность исследований, направленных на разработку и изучение эффективности, безопасности новых методов, позволяющих влиять на основные звенья патогенеза патологических рубцов.

Целью нашего исследования было научно обосновать и разработать комбинированный метод терапии пациентов с гипертрофическими рубцами тяжелой степени тяжести

длительностью до 1 года с использованием неодимового лазера и пневмокинетической терапии 5-фторурацила (5-ФУ) и дюрантного кортикостероида на основании исследования процессов гемодинамики.

В группу исследования вошли 34 пациента с гипертрофическими рубцами, которым проводили две процедуры пневмокинетической терапии с ГКС и 5-ФУ с интервалом 2 месяца. Еще через месяц проводили лазеротерапию неодимовым лазером (1064 нм).

Пациентам проводили терапию с помощью внутрирубцового введения дюрантного кортикостероида (бетаметазона дипропионат и бетаметазона динатрия фосфат) и 5-ФУ в соотношении 1 : 1. Была использована технология пневмокинетической микроструйной needle-free – доставки препаратов субдермально (аппарат AirGent 2.0, Израиль; рег. № ФСЗ 2009/04454). Jet Volumetric Remodeling™ (волюметрическое ремоделирование) – технология, использующая пневмокинетическую энергию для мелкодисперсного внутрикожного объемного впрыска инъекционных препаратов. При таком способе введения происходит специфическая микротравматизация тканей, что обеспечивает глубокое проникновение препарата в ткани. Энергетические характеристики аппарата: 100–240 В, 50/60 Гц, 350 Вт. Скорость инъекционного потока 540 км/ч. Контролируемая глубина проникновения до 6 мм. Входное отверстие 200 мкм. Проводили две процедуры с интервалом раз в 2 месяца.

Лазеротерапию проводили с помощью аппарата многофункционального для лазерной и фототерапии Cutera Xeo (Cutera, США) (ФСЗ 2009/03639), использовалась запатентованная технология truPulse™ – Nd: YAG (длина волны 1064 нм). Параметры воздействия при технологии truPulse™: плотность потока энергии 3–300 Дж/см², продолжительность импульса 0,1–300,0 мс, частота повторения ≤ 10 Гц, обрабатываемая область (диаметр пятна) – 3, 5, 7, 10 мм.

Таблица 1
Спектральный анализ частотных составляющих ЛДФ-сигнала

Показатель	Расшифровка	Функция
ALF	Амплитуда медленных колебаний	Отвечает за активное перераспределение крови
AHF	Амплитуда быстрых колебаний	Отвечает за передаточную пульсацию венозного кровотока
ACF	Амплитуда пульсовых колебаний	Отвечает за состояние резистивных сосудов
ПМ	Показатель микроциркуляции (А-ритма / ПМ × 100%)	Интегральный показатель эффективности гемодинамических процессов (активных и пассивных механизмов)
СКО	Среднее квадратичное отклонение ПМ (А-ритма / СКО × 100%)	Ритмический показатель флуксуомий
Активные и пассивные механизмы МЦ (стандартные показатели ритмических составляющих флуксуомий)		
Амплитуда LF волн / СКО × 100%,	Отвечает за изменение градиента давления между артериолами и венолами	
Амплитуда HF волн / СКО × 100%	Отвечает за пассивную активацию микроциркуляции	
Амплитуда CF волн / СКО × 100%	Характеризует базальный капиллярный кровоток	
ALF / Mx100%, AHF / Mx100%, ACF / M × 100%	Отношения к показателям базального кровотока	

Примечание: показатели измерялись в перфузионных единицах (перф. ед.).

Известно, что во вновь образованной рубцовой ткани нарушены процессы микроциркуляции. Поэтому в работе оценивались показатели микроциркуляторных процессов специальным методом лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ), с помощью которой сравнивали влияние различных методов терапии на состояние гемодинамики в области рубца (табл. 1).

В работе использовали отечественный лазерный анализатор микроциркуляторных гемодинамических процессов «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА», Россия) (РУ № 29/02010193/2910–02).

Условия проведения ЛДФ соответствовали рекомендованным стандартам: в медицинском кабинете с равномерным освещением в состоянии физического и психического покоя при температуре 22–23 °С. Пациент находился в положении лежа на спине после 10-минутного отдыха, необходимого для стабилизации гемодинамики. Датчик анализатора устанавливали в области рубца контактно. Запись ЛДФ-граммы проводилась в течение 2 минут.

Делали стандартную доплерограмму и проводили спектральный анализ частотных составляющих ЛДФ-сигнала (табл. 2). За норму принимались показатели ЛДФ, полученные со здоровой кожи в области передней брюшной стенки у практически здоровых людей.

Микроциркуляция в ГР может быть нарушена из-за спазма мелких сосудов (артериолы, капилляры и венолы) за счет избыточного количества коллагена. При этом избыточное количество коллагена приводит не только к разрастанию рубцовой ткани и утолщению ГР, но и к утолщению стенок сосудов и сужению их просвета, что определяет снижение кровотока и оксигенации тканей в области рубца.

Последние исследования показывают, что нарушение микроциркуляции также может приводить к поддержанию воспалительного компонента, а следовательно, и участвовать в формировании и поддержании активного роста патологической рубцовой ткани. По данным ряда авторов, в ткани ГР отмечается снижение кровотока в МЦ в среднем на 25 % по сравнению со здоровой кожей. В то же время применение таких методов, как микроигльчатый RF, фракционный абляционный лазер, за счет создания микротуннелей в ткани ГР после воздействия активирует микроциркуляторные процессы, что положительно влияет на активность и регресс рубцовой ткани.

Цифровые данные по нарушению МЦ при гипертрофических рубцах в различных исследованиях могут отличаться, так как используются различные методы исследования, также возможно влияние на показатели характеристик самого рубца (этиологический фактор, давность, локализация), однако все исследования подтверждают снижение микроциркуляции в ГР. На наш взгляд, основным фактором, определяющим возможные различия в показателях, например ЛДФ, является длительность существования ГР. В связи с чем в работе критерием включения была длительность до года (по последним данным и собственным наблюдениям, данный срок соответствует фазе роста ГР).

Таким образом, при формировании гипертрофических рубцов и в течение около года в патологической ткани отмечается воспаление и нарушение микроциркуляции, которые и свидетельствуют о росте рубца, в то же время характерными являются спастические изменения в МЦ за счет сдавления сосудов окружающей тканью и утолще-

ния стенок сосудов. В связи с этим исследование процессов гемодинамики в микроциркуляторном русле при ГР может быть объективным показателем эффективности терапии, так как нормализация показателей ЛДФ отражает стабилизацию процесса и регресс патологической рубцовой ткани.

По данным ЛДФ, свежие рубцы характеризуются гипертонусом альвеол, что влечет за собой нарушения в капиллярном и веноулярном отделах МЦ. Эти нарушения затрагивают как активные, так и пассивные механизмы кровотока. В растущих свежих рубцах при проведении ЛДФ фиксируются показатели, отражающие спастические нарушения на уровне артериол, полнокровие и застойные явления – на уровне капилляров и венул преимущественно за счет увеличения давления в веноулярном отделе и застойных явлений в капиллярах базального кровотока, что отражает спастический тип нарушений микроциркуляции. Так, о спастических нарушениях и гипертонусе альвеол свидетельствует показатель А ритм / ПМ $\times 100\%$, а также величина разброса ритмического показателя флаксомий (СКО). Показатель веноулярного кровотока (АНФ/СКО), связанный с передаточной пульсацией венозного кровотока также реагирует на изменения в МЦ. В то же время на уровне капилляров наблюдаются застойные явления, что отражается на базальном кровотоке в виде снижения показателя А ритм / СКО $\times 100\%$. Кроме того, определяется нарушение отношения этих показателей к показателям базального кровотока (ALF / М $\times 100\%$, АНФ / М $\times 100\%$, АСФ / М $\times 100\%$).

В результате терапии у пациентов значительно улучшились все показатели ЛДФ (табл. 2).

Так, показатель артериолярного кровотока амплитуды медленного кровотока (ALF / СКО $\times 100\%$) увеличился на 30,2 %. Показатель веноулярного кровотока амплитуды быстрого кровотока (АНФ / СКО $\times 100\%$) уменьшился на 40,4 %. Показатель капиллярного кровотока амплитуды пульсовых колебаний (АСФ / СКО $\times 100\%$) повысился на 38,5 %. Аналогичная динамика наблюдалась и по показателям отношения ALF, АНФ, АСФ к показателям базального кровотока (М $\times 100\%$). По веноулярному отделу (ALF / М $\times 100\%$) динамика составила 43,1 %, по капиллярному кровотоку (АНФ / М $\times 100\%$) – 52,5 %, по артериолярному отделу (АСФ / М $\times 100\%$) динамика составила 16,9 % (табл. 2). Интегральный показатель – индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) повысился на 40,3 %.

Сведения об авторах

Ногеров Алим Русланович, врач-дерматовенеролог, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: dmnogеров@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8182-7293

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

Стенько Анна Германовна, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, зав. отделением косметологии². E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Мантурова Наталья Евгеньевна, д.м.н., проф., гл. специалист – пластический хирург Минздрава России, зав. кафедрой пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий³. ORCID: 0000-0001-6935-709x

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

²АО «Институт пластической хирургии», Москва

³ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Ногеров Алим Русланович. E-mail: dmnogеров@yandex.ru

Для цитирования: Ногеров А.Р., Круглова Л.С., Стенько А.Г., Мантурова Н.Е. Инновационный комплексный метод терапии гипертрофических рубцов кожи. Медицинский алфавит. 2023; (24): 71–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-71-73>

Таблица 2
Динамика (до / после лечения) показателей ЛДФ у больных с гипертрофическими рубцами (1-я группа)

Показатель	До терапии, n = 34	После терапии, n = 34	Интakтная кожа, n = 15	p (сравнение до и после)
ALF / СКО $\times 100\%$	89,34 $\pm$ 3,21	128,17 $\pm$ 4,92	135,46 $\pm$ 5,71	0,0216
ALF / М $\times 100\%$	19,73 $\pm$ 1,51	34,64 $\pm$ 2,38	56,33 $\pm$ 3,82	0,0159
АНФ / СКО $\times 100\%$	119,49 $\pm$ 6,37	70,95 $\pm$ 2,37	60,52 $\pm$ 2,43	0,0014
АНФ / М $\times 100\%$	11,35 $\pm$ 2,24	23,87 $\pm$ 2,36	31,34 $\pm$ 4,15	0,0231
АСФ / СКО $\times 100\%$	32,74 $\pm$ 4,85	53,27 $\pm$ 3,38	59,26 $\pm$ 2,31	0,0018
АСФ / М $\times 100\%$	8,76 $\pm$ 1,03	10,55 $\pm$ 0,96	14,37 $\pm$ 2,37	0,0114
ИЭМ, перф. ед.	0,71 $\pm$ 0,08	1,19 $\pm$ 0,12	1,23 $\pm$ 0,05	0,0355

Примечание: достоверность при $p < 0,05$.

Таким образом, результатами проведенного исследования методом ЛДФ были подтверждены ранее полученные результаты об исходных изменениях в микроциркуляторном русле при гипертрофических рубцах, а также получены данные о высокой эффективности разработанного метода пневмокинетической терапии ГКС + 5-ФУ и последовательного применения неодимового лазера (1064 нм). Также следует отметить, что свой вклад в улучшение микроциркуляции вносят и лазерная терапия (неодимовый лазер 1064 нм), и лекарственные препараты (ГКС и 5-ФУ). Однако комбинированный метод имеет преимущества за счет суммации терапевтических эффектов составляющих, а также выбранной методики введения (пневмокинетическое введение лекарственных препаратов).

Список литературы / References

- Белоусов А.Е. Очерки пластической хирургии. Том 1: Рубцы и их коррекция. СПб, 2005. 128 с.
Belousov A.E. Essays on plastic surgery. Volume 1: Scars and their correction. St. Petersburg, 2005. 128 p.
- Лебедев Ю.Г., Кадиров К.М., Смирнов А.А. Коррекция рубцовых деформаций лица. Анн. пласт. реконстр. эстетич. хир. 2004. № 4. С. 100–101.
Lebedev Yu.G., Kadirov K.M., Smirnov A.A. Correction of scar deformities of the face. Ann. Plast. Reconstruction Aesthetic Surgery. 2004. No. 4. Pp. 100–101.
- Baisch A., Riedel F. Hyperplastic scars and keloids. Part I: Basics and prevention. HNO. 2006. 54, p. 893–904.
- Ji J., Tian Y., Zhu Y.Q., Zhang L.Y., Ji S.J., et al. Ionizing irradiation inhibits keloid fibroblast cell proliferation and induces premature cellular senescence. J. Dermatol. 2015. Vol. 42. P. 56–63.
- Keeling B.H., Whitsitt J., Liu A., Dunnick C.A. Keloid removal by shave excision with adjuvant external beam radiation therapy. Dermatol. Surg. 2015. Vol. 41. P. 989–992.

Статья поступила / Received 07.09.23

Получена после рецензирования / Revised 17.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

About authors

Nogеров Alim R., dermatovenerologist, dermatovenerologist, applicant for Dept of Dermatovenerology and Cosmetology¹. E-mail: dmnogеров@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8182-7293

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

Stenko Anna G., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenerology and Cosmetology¹, Head of Cosmetology Dept². E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Manturova Natalia E., DM Sci (habil.), professor, chief specialist – plastic surgeon of the Ministry of Health of Russia, head of Dept of Plastic and Reconstructive Surgery, Cosmetology and Cellular Technologies³. ORCID: 0000-0001-6935-709x

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Institute for Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Nogеров Alim R. E-mail: dmnogеров@yandex.ru

For citation: Nogеров А.Р., Круглова Л.С., Стенько А.Г., Мантурова Н.Е. Innovative complex method of therapy of hypertrophic skin scars. Medical alphabet. 2023; (24): 71–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-71-73>

Минолексин® в комплексной терапии папуло-пустулезных акне средней степени тяжести (результаты собственных исследований)

И. М. Хисматулина

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Ретроспективный анализ результатов комплексной терапии папуло-пустулезных акне средней степени тяжести препаратом миноциклина 50 мг в сутки перорально и 15%-ным гелем азелаиновой кислоты местно в условиях естественного ультрафиолетового излучения.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании анализировались данные амбулаторных карт и результаты изучения морфофункциональных параметров кожи лица 61 человека (31 больного акне и 30 здоровых лиц). Пациенты получали перорально миноциклин (Минолексин®) 50 мг в сутки в течение 6 недель и местно 15%-ный гель азелаиновой кислоты 2 раза в день в течение 12 недель с апреля по сентябрь.

Результаты и обсуждение. Проведенная терапия была эффективна: клиническое излечение наступило у 90,3% (n = 28), клиническая ремиссия – у 9,7% (n = 3) пациентов. Быстрый регресс папуло-пустул достигался благодаря применению миноциклина, обладающего антибактериальным и противовоспалительным действием. После лечения в группе пациентов с акне нормализовались повышенные значения себуметрии, среднего размера поры, пигментации благодаря действию топического препарата, а также отсутствию у миноциклина фотосенсибилизирующего эффекта. Системные и местные нежелательные явления имели временный характер и не потребовали отмены терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, миноциклин, антибактериальная терапия, морфофункциональные параметры, кожа лица, ультрафиолетовое излучение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Minolexin® in complex therapy of papulo-pustular acne of moderate severity (results of own research)

I. M. Khismatulina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

SUMMARY

The aim of the study. A retrospective analysis of the results of complex therapy of moderate papulo-pustular acne with minocycline 50 mg per day orally and 15% azelaic acid gel topically under natural ultraviolet irradiation.

Materials and methods. In a retrospective study, data from outpatient charts and the results of studying the morpho-functional parameters of the facial skin of 61 people (31 acne patients and 30 healthy individuals) were analyzed. Patients received oral minocycline (Minolexin®) 50 mg per day for 6 weeks and topically 15% azelaic acid gel 2 times a day for 12 weeks in the period from April to September.

Results and discussion. The therapy was effective: clinical cure occurred in 90.3% (n = 28), clinical remission – in 9.7% (n = 3) patients. Rapid regression of papulo-pustules was achieved through the use of minocycline, which had antibacterial and anti-inflammatory effects. After treatment, elevated values of sebumetry, skin relief, pore size, and pigmentation were normalized in the group of patients with acne, due to the action of a topical gel, as well as the absence of photosensitizing effect in minocycline. Systemic and local adverse events registered in outpatient records were of a temporary nature and did not require discontinuation of therapy.

KEYWORDS: acne, minocycline, antibacterial therapy, morpho-functional parameters, facial skin, ultraviolet irradiation.

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

Введение

Акне – часто встречающийся дерматоз, однако далеко не все пациенты обращаются за профессиональной помощью. Как правило, на дерматологическом приеме основную долю составляют пациенты со среднетяжелыми распространенными формами заболевания. Лечение акне в России регламентировано клиническими рекомендациями, согласно которым при первичном обращении с распространенными среднетяжелыми папуло-пустулезными акне показано назначение системных антибиотиков в комбинации с топическими средствами, что

соответствует и международному опыту [1–4]. Основная часть системных и местных препаратов для лечения акне имеет фотосенсибилизирующее действие, в связи с чем пациентам не рекомендуется естественное ультрафиолетовое облучение (УФО), а также пребывание в солярии. Единственным системным препаратом, не вызывающим повышенной чувствительности к УФО, является миноциклин. Миноциклин (Минолексин®, производитель – АО «Авва Рус», Россия) – антибиотик тетрациклинового ряда бактериостатического действия, обладающий проти-

вовоспалительным эффектом, способный накапливаться в себоцитах. Единственным средством для топической терапии, сочетающимся с высокими дозами УФО, является азелаиновая кислота. В условиях повышенной солнечной активности, наступающей в большинстве регионов России в весенне-летний период, может быть рекомендовано применение препаратов для лечения акне, не обладающих фотосенсибилизирующим действием [1, 5].

Цель исследования: ретроспективный анализ результатов комплексной терапии папуло-пустулезных акне средней степени тяжести препаратом миноциклина 50 мг в сутки перорально и 15%-ным гелем азелаиновой кислоты местно в условиях естественного ультрафиолетового излучения.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании анализировались данные амбулаторных карт и результаты изучения морфофункциональных параметров кожи лица 61 человека (31 больного акне средней степени тяжести, 30 здоровых лиц), находившегося под наблюдением на кафедре дерматовенерологии Казанского государственного медицинского университета в 2020–2022 годах с апреля по сентябрь. Контрольную группу для оценки морфофункциональных показателей составили результаты анализа кожи лица 30 здоровых человек, обратившихся с профилактическими целями. В амбулаторных картах фиксировались данные жалоб и анамнеза, осмотра кожных покровов с подсчетом воспалительных и невоспалительных элементов, лабораторных и инструментальных исследований (определение морфофункциональных показателей кожи лица), отмечались побочные эффекты терапии, сроки разрешения воспалительных элементов. У пациентов определялись исходные показатели клеточного состава периферической крови, функции печени, концентрации азота и мочевины в сыворотке с последующим их контролем после окончания терапии. Женщины были проинформированы о необходимости применения надежных средств контрацепции. Длительность наблюдения, согласно записям в амбулаторных картах, составила 12 месяцев.

Критерии включения

Анализировались карты пациентов старше 18 лет с распространенными папуло-пустулезными акне среднетяжелой степени, впервые обратившиеся к врачу – дерматовенерологу.

Критерии исключения

Для анализа не отбирались карты: лиц моложе 18 лет; с гиперчувствительностью к тетрациклинам; порфирией; системной красной волчанкой; дефицитом лактазы; непереносимостью лактозы; глюкозо-галактозной мальабсорбцией; обострениями хронических соматических и психических заболеваний; с повышением показателей печеночных и почечных проб; лейкопенией в анализе

крови перед началом исследования (информация в карте); женщин с синдромом гиперандрогении; женщин, принимавших оральные контрацептивы; беременных и находящихся в состоянии лактации; пациентов, одновременно принимавших системные ретиноиды или антибиотики (информация в карте).

Параметры исследования

1. Количество воспалительных элементов (папул и пустул) – от 10 до 25 в абсолютных числах и процентах по отношению к исходному уровню на 2-й, 6-й, 12-й неделях от начала лечения.
2. Морфофункциональные показатели кожи лица в Т-зоне и U-зоне измерялись при помощи диагностической USB-видеокамеры CosCam (Sometech, Корея, 2016 год) с прикладным программным обеспечением. Анализировались: увлажненность кожных покровов в условных единицах (у.е.), себуметрия (у.е.), степень выраженности рельефа кожного покрова (у.е.), кератин (у.е.), пигментация (у.е.), размер поры (мм) до начала и на 12-й неделе терапии.
3. Результаты терапии после окончания исследования. Клиническое излечение – регресс $\geq 90\%$ проявлений от исходного уровня, клиническая ремиссия – регресс на 75–90%, без изменений – регресс 0–75% акне-проявлений, ухудшение – увеличение количества акне-элементов к концу терапии [1].
4. Количество пациентов с общими нежелательными явлениями, зафиксированными до окончания лечения миноциклином и в течение 4 недель после его окончания.
5. Количество пациентов с местными нежелательными явлениями, зарегистрированными до окончания комплексной терапии.

Описание медицинского вмешательства

В целях изучения успешности терапии пациентов с акне, по данным амбулаторных карт, были сформированы следующие группы:

- опытная группа – 31 пациент с папулопустулезными акне средней степени от 18 до 35 лет, средний возраст – $22,7 \pm 5,4$ года; 5 мужчин, 26 женщин, получавших миноциклин (Минолексин®) 50 мг в сутки перорально после еды в течение 6 недель и местно 15%-ный гель азелаиновой кислоты, который наносили тонким слоем на пораженные участки 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 12 недель в условиях естественного УФО (апрель – сентябрь) [1, 6];
- контрольная группа – 30 здоровых лиц от 18 до 40 лет (средний возраст – $22,1 \pm 3,9$ года), 8 мужчин, 22 женщины без заболеваний кожи в анамнезе для оценки значений корнеометрии кожи лица и показателей биохимического анализа крови.

Статистический анализ

Медико-биологические данные обработаны с помощью программной системы Statistica for Windows 8.0. Значения количественных величин представлены

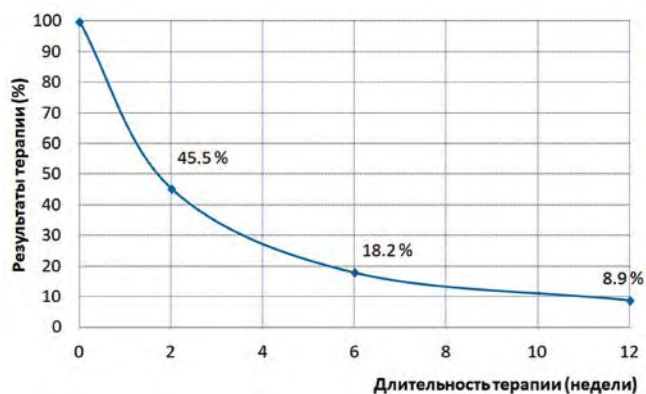


Рисунок. Динамика воспалительных элементов в группе пациентов с акне ($n = 31$) на 2-й, 6-й, 12-й неделях после начала лечения (%).

в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. Для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы – соответствующий $p < 0,050$.

Результаты и обсуждение

При ретроспективном анализе амбулаторных карт пациентов со среднетяжелыми формами акне, впервые обратившихся за дерматологической помощью, выяснилось, что стаж заболевания составил $4,3 \pm 3,9$ года, при этом самолечением занимались 70,9% ($n = 22$) больных. Основными средствами, использовавшимися пациентами самостоятельно, были препараты цинка, топические ретиноиды, системные макролиды и антиандрогенные оральные контрацептивы у женщин. Пациенты обратились за помощью в солнечное время года (с апреля по сентябрь), при этом 29,0% ($n = 9$) из них отмечали обострение от воздействия УФО, следовательно, лечение проводилось препаратами, не вызывавшими фотосенсибилизацию.

При ретроспективном сравнении результатов комплексной терапии системным миноциклином в суточной дозе 50 мг и топическим препаратом 15%-ной азелаиновой кислоты дважды в день обнаружилось, что количество папуло-пустул к 12-й неделе в опытной группе ($n = 31$) достоверно уменьшилось с $18,9 \pm 3,5$ до $1,6 \pm$

$0,4$ ($p = 0,001$). Рисунок наглядно демонстрирует динамику снижения количества папуло-пустул у больных акне в опытной группе. Так, ко 2-й неделе лечения количество папуло-пустул уменьшилось и составило $8,6 \pm 3,1$ (45,5%) элементов, а к 6-й неделе – $3,4 \pm 1,9$ (18,2%). Быстрый регресс воспалительных элементов достигался за счет включения в состав терапии антибиотика широкого спектра миноциклина, обладавшего дополнительным противовоспалительным действием.

Комплексная терапия системным миноциклином и топической азелаиновой кислотой у пациентов с акне ($n = 31$) была эффективна: клиническое излечение наступило в 90,3% ($n = 28$), клиническая ремиссия – в 9,7% ($n = 3$) случаев. Количество пациентов с рецидивами, зарегистрированными до 12 месяцев после окончания терапии, составило 2 (6,6%).

Исходные показатели корнеометрии кожи лица характеризовались достоверно высокими, по сравнению с контрольной группой, показателями себуметрии в Т-зоне – $71,2 \pm 9,2$ у.е. ($p = 0,005$) и в U-зоне – $76,6 \pm 5,9$ у.е. ($p = 0,003$), а также размера пор в Т-зоне – $0,090 \pm 0,019$ мм ($p = 0,016$) и в U-зоне – $0,093 \pm 0,015$ мм ($p = 0,001$). Достоверно высокими, по сравнению со здоровыми лицами, были показатели пигментации в Т-зоне – $50,6 \pm 3,5$ у.е. ($p = 0,011$) и в U-зоне – $51,6 \pm 3,3$ у.е. ($p = 0,008$). При этом уровни влажности, кожного рельефа и кератина в Т- и U-зонах пациентов с акне не отличались от показателей здоровых лиц ($p > 0,050$) (табл. 1).

У пациентов с акне в опытной группе после лечения уменьшились показатели жирности кожи и размера пор в Т- и в U-зонах до значений, сопоставимых с контрольной группой ($p > 0,050$), что связано с себорегулирующим и комедонолитическим действием топического препарата. В процессе лечения нормализовались показатели пигментации в Т- и U-зонах несмотря на то, что терапия проводилась в летний период. Предполагается, что это связано с отсутствием фотосенсибилизирующего эффекта у миноциклина, а также воздействием азелаиновой кислоты на аномальные меланоциты. Данные корнеометрии, а также показатели кожного рельефа и кератина в процессе лечения не изменились, оставшись на уровне, сопоставимом с контрольной группой, что свидетельствовало о хорошей переносимости терапии (табл. 2).

Таблица 1
Морфофункциональные показатели кожи лица в Т- и U-зонах у пациентов в опытной группе до лечения ($n = 31$) и в контрольной группе ($n = 30$), $M \pm m$

Показатели	Пациенты с акне				Контрольная группа	
	Т-зона	p	U-зона	p	Т-зона	U-зона
Увлажненность кожных покровов, у.е.	$26,6 \pm 6,9$	0,610	$28,2 \pm 4,3$	0,673	$32,7 \pm 9,7$	$34,1 \pm 7,2$
Себуметрия, у.е.	$71,2 \pm 9,2$	0,005	$76,6 \pm 5,9$	0,003	$38,9 \pm 6,2$	$42,4 \pm 9,4$
Степень выраженности рельефа кожного покрова, у.е.	$72,9 \pm 20,7$	0,610	$71,2 \pm 20,4$	0,392	$57,3 \pm 11,2$	$52,1 \pm 8,6$
Кератин, у.е.	$18,2 \pm 16,6$	0,942	$17,1 \pm 13,4$	0,978	$19,8 \pm 14,0$	$17,6 \pm 17,1$
Размер поры, мм	$0,090 \pm 0,019$	0,016	$0,093 \pm 0,015$	0,001	$0,038 \pm 0,009$	$0,042 \pm 0,002$
Пигментация, у.е.	$50,6 \pm 3,5$	0,011	$51,6 \pm 3,3$	0,008	$30,3 \pm 3,4$	$30,4 \pm 6,9$

Таблица 2

Морфофункциональные показатели кожи лица в Т- и U-зонах у пациентов в опытной группе после лечения (n = 31) и в контрольной группе (n = 30), M ± m

Показатели	Пациенты с акне				Контрольная группа	
	Т-зона	p	U-зона	p	Т-зона	U-зона
Увлажненность кожных покровов, у.е.	24,3 ± 8,4	0,515	28,4 ± 2,2	0,667	32,7 ± 9,7	34,1 ± 7,2
Себуметрия, у.е.	53,9 ± 7,3	0,123	64,2 ± 7,2	0,071	38,9 ± 6,2	42,4 ± 9,4
Степень выраженности рельефа кожного покрова, у.е.	80,0 ± 5,1	0,070	74,8 ± 8,0	0,059	57,3 ± 11,2	52,1 ± 8,6
Кератин, у.е.	12,5 ± 11,5	0,688	8,4 ± 6,0	0,614	19,8 ± 14,0	17,6 ± 17,1
Размер поры, мм	0,059 ± 0,017	0,279	0,066 ± 0,019	0,214	0,038 ± 0,009	0,042 ± 0,002
Пигментация, у.е.	49,5 ± 16,4	0,256	45,6 ± 12,4	0,289	30,3 ± 3,4	30,4 ± 6,9

Общие и местные нежелательные явления

Системные нежелательные явления проявились в виде головокружения у 2 (6,6%) пациентов. Существенных различий клеточного состава периферической крови, биохимических показателей функции печени и почек у пациентов опытной группы в процессе лечения и контрольной группе выявлено не было. Среди местных нежелательных явлений у пациентов отмечались: шелушение – 16,1% (n = 5), эритема – 9,7% (n = 3), сухость кожи лица – 6,6% (n = 2). Зарегистрированные системные и местные нежелательные явления имели временный характер и не потребовали отмены терапии, что свидетельствовало о безопасности и хорошей переносимости выбранной схемы лечения.

Выводы

При ретроспективном анализе результатов комплексной терапии миноциклином перорально и 15%-ным гелем азелаиновой кислоты местно среднетяжелых акне у пациентов, впервые обратившихся к дерматологу, клиническое излечение наступило в 90,3% (n = 28), клиническая ремиссия – в 9,7% (n = 3) случаев.

К окончанию терапии количество папуло-пустул в опытной группе (n = 31) достоверно уменьшилось с 18,9 ± 3,5 до 1,6 ± 0,4 (p = 0,001). Зафиксирован быстрый регресс воспалительных элементов: ко 2-й неделе лечения количество папуло-пустул составило 45,5%, а к 6-й неделе – 18,2% от исходного уровня, что объясняется включением в состав терапии миноциклина, обладающего антибактериальным и противовоспалительным действием.

После лечения в группе пациентов с акне нормализовались повышенные значения себуметрии, среднего размера поры, пигментации благодаря действию топического препарата, а также отсутствию у миноциклина фотосенсибилизирующего эффекта.

Зарегистрированные системные (головокружение у 6,6% пациентов) и местные (шелушение у 16,1%, эритема у 9,7%, сухость кожи лица у 6,6% пациентов) нежелательные явления имели временный характер и не потребовали отмены терапии.

Список литературы / References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2020. Акне вульгарные (L70) [электронный ресурс]. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology, 2020. Acne Vulgaris (L70). Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. (In Russian). https://www.sniki.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP%20Akne%202020.docx
2. Ju et al. Chinese Guidelines for the Management of Acne Vulgaris: 2019 Update. International Journal of Dermatology and Venereology. 2019. V. 2. No. 3. P. 129–138. DOI: 10.1097/JD9.0000000000000043.
3. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016. V. 74. No. 5. P. 945–973. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
4. Nast A., Dréno B., Bettoli V., Bukvic Mokos Z., et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology. 2016. V. 30. No. 8. P. 1261–1268. DOI: 10.1111/jdv.13776.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Минолексин®. Рег. № ЛП-(000754)-(PI-RU) от 04.05.22 [электронный ресурс]. Instructions for the use of the medicinal product for medical use Minolexin®. Reg. No. LP-(000754)-(RG-RU) from 04.05.22 (In Russian)] <https://www.vidal.ru/drugs/molecule-in/1199>

Статья поступила / Received 07.09.23
Получена после рецензирования / Revised 17.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторе

Хисматулина Ирина Мансуровна, К.М.Н., доцент кафедры дерматовенерологии. ORCID: 0000-0002-7781-7786

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

Для переписки: Хисматулина Ирина Мансуровна. E-mail: xomenko-aa@mail.ru

About author

Khismatulina Irina M., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology. ORCID: 0000-0002-7781-7786

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

For correspondence: Khismatulina Irina M. E-mail: xomenko-aa@mail.ru

Для цитирования: Хисматулина И.М. Минолексин® в комплексной терапии папуло-пустулезных акне средней степени тяжести (результаты собственных исследований). Медицинский алфавит. 2023; (24): 74–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-74-78>

For citation: Khismatulina I.M. Minolexin® in complex therapy of papulo-pustular acne of moderate severity (results of own research). Medical alphabet. 2023; (24): 74–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-74-78>



Карцинома Меркеля – редкая злокачественная опухоль кожи (на примере двух клинических наблюдений)

Р. А. Раводин^{1,2}, Л. С. Круглова³, А. В. Никитина²

¹ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы»

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

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен обзор литературы по распространенности карциномы Меркеля, особенностях ее клинической, дерматоскопической, патоморфологической диагностики и терапии. В свете представленных данных описаны два собственных клинических наблюдения карциномы Меркеля: даны клинико-дерматоскопическое описание, патоморфологическая и иммуногистохимическая картина, проведенное лечение и его отдаленные результаты. В представленных клинических наблюдениях карцинома Меркеля была выявлена у двух женщин 70 и 83 лет на I стадии, что определило благоприятный прогноз. Клинически опухоль была представлена в виде плотного неизъязвленного узла или узелка розово-красного цвета, все новообразования локализовались на голове. Дерматоскопическая картина была различна, в одном случае была представлена глобулами и точками красного цвета на фоне молочно-розовых и белых областей, отдельными линейными и извитыми сосудами, присутствовали белые структуры (по типу хризалидов), а в другом случае – бесструктурные области розового цвета с древовидными сосудами и белыми структурами в виде хризалидов. Гистологически преобладал мелкокруглоклеточный тип строения. При ИГХ-исследовании в обоих случаях выявлена выраженная экспрессия цитокератина 20 и хромогранина А, индекс Ki-67 был выше 70%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карцинома Меркеля, клиническая картина, дерматоскопическая диагностика, гистологическое исследование, иммуногистохимия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Merkel cell carcinoma as rare malignant skin tumor (two clinical cases)

R. A. Ravodin^{1,2}, L. S. Kruglova³, A. V. Nikitina²

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

³Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

This article provides a review of the literature on the prevalence of Merkel carcinoma, the features of its clinical, dermoscopic, pathomorphological diagnosis and therapy. In the light of the presented data, two of our own clinical observations of Merkel carcinoma are described: a clinical and dermoscopic description, a pathomorphological and immunohistochemical picture, the treatment performed and its long-term results are given. In the presented clinical observations, Merkel carcinoma was detected in two women aged 70 and 83 years at stage I, which determined a favorable prognosis. Clinically, the tumor was presented in the form of a dense, non-ulcerated nodule or a pink-red nodule; all neoplasms were localized on the head. The dermoscopic picture was different, in one case it was represented by globules and dots of red color against a background of milky pink and white areas, individual linear and convoluted vessels, there were white structures (like chrysalids), and in another case – structureless areas of pink color with tree-like vessels and white structures in the form of chrysalids. Histologically, the small round cell type of structure predominated. An IHC study in both cases revealed a pronounced expression of cytokeratin 20 and chromogranin A, the Ki-67 index was above 70%.

KEYWORDS: Merkel carcinoma, clinical picture, dermoscopic diagnosis, histological examination, immunohistochemistry.

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

Карцинома Меркеля (КМ) – редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой, на долю которой приходится менее 1% всех злокачественных новообразований кожи. Для нее характерны агрессивное течение, высокий потенциал метастазирования и частые местные рецидивы [1–3].

Карцинома Меркеля в России не выделена в отдельную нозологическую единицу, показатели заболеваемо-

сти и смертности регистрируются для кода МКБ-10 – С44 в целом (рак кожи, кроме меланомы). Фактическая частота встречаемости данной опухоли неизвестна. Самая высокая заболеваемость КМ зарегистрирована в Австралии (уровень заболеваемости колеблется от 0,82 до 2,50 на 100 тысяч человек) [4–6], за ней следуют Новая Зеландия (0,88–0,96) и США (0,66–0,79) [7–11]. В России предполагают порядка 650 новых случаев КМ в год [31].

По разным оценкам, смертность от КМ составляет от 33 до 46 %, что существенно выше, чем при меланоме кожи [12]. Карцинома Меркеля в России с 2017 года включена в перечень редких (орфанных) заболеваний.

Впервые карцинома Меркеля описана в 1972 году, когда С. Toker обнаружил опухоль кожи, гистологическая картина которой состояла из анастомозирующих трабекул и пластов опухолевых клеток, и дал название «трабекулярной карциномы» [13]. В 1978 году С. Tang и С. Toker с помощью электронного микроскопа выявили в опухолевых клетках схожие гранулы, характерные для клеток Меркеля [14]. После изучения морфологических характеристик опухоль получила нынешнее название «карцинома Меркеля» [15]. Однако проведенные с тех пор исследования показали, что данная опухоль развивается из дермы, тогда как клетки Меркеля располагаются в слоях эпидермиса. Учитывая разнообразие морфологической картины опухолевых клеток, имеющих плоскоклеточную, железистую, меланоцитарную дифференцировку, в настоящее время рассматривается вероятность развития данной опухоли из стволовых клеток [16–18].

Учитывая редкую встречаемость данной опухоли, ее клиническая диагностика нередко затруднена. КМ можно спутать с воспалительными поражениями кожи, такими как акне, фолликулит, а также с доброкачественными опухолями, такими как липома, дерматофиброма, фиброма или ангиома. В других случаях КМ ошибочно интерпретируют как базальноклеточный, или плоскоклеточный рак, или лимфому кожи, метастатическую карциному, узловую беспи́гментную меланому или саркому.

Наиболее часто КМ представлена на коже единичным безболезненным плотным неизъязвленным узлом телесного, розового или красно-фиолетового цвета, который довольно быстро увеличивается в размерах. Изъязвление или кровоточивость возникают нечасто, но могут присутствовать в запущенных случаях [19–20]. Наиболее часто опухоль располагается на коже лица, головы, шеи, но может возникнуть на любом участке тела [21]. Американская ассоциация дерматологов предложила использовать аббревиатуру AEIOU для ранней диагностики карциномы Меркеля [22]:

- А – asymptomatic – бессимптомность;
- Е – expanding rapidly – быстрое увеличение (рост);
- I – immune suppression – угнетение иммунитета (фоновое состояние);
- О – older than 50 years age – возраст старше 50 лет;
- UV-exposed – возникновение на облучаемых ультрафиолетом участках кожи.

При дерматоскопии КМ преобладает красный цвет, что соответствует многочисленным сосудам или генерализованной эритеме. Молочно-красные или розовые бесструктурные области являются дополнительной дерматоскопической характеристикой КМ, они могут присутствовать либо как розовый фон или в виде более мелких округлых участков (глобул или комков). Могут определяться сосуды, в том числе точечные, клубочковые, древовидные, а также линейные неправильные сосуды. Также описыва-

ются белые области, белые структуры в виде хризалидов при осмотре в поляризованном свете [23–25]. В целом дерматоскопическая картина КМ не является специфичной, поскольку имеет сходство с другими беспи́гментными опухолями кожи, такими как базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи и беспи́гментная меланома. Вместе с тем обнаружение полиморфных сосудов и (или) областей молочно-красного цвета вызывают подозрение на злокачественность, так как оба признака крайне редко встречаются при доброкачественных опухолях кожи.

Гистологическая картина КМ представлена скоплением небольших округлых клеток в дерме без связи с эпидермисом. Клетки имеют округлые или овальные гиперхромные ядра с небольшими ядрышками, равномерным распределением хроматина в виде «соли с перцем» и скудную цитоплазму.

Особенности КМ при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) выражаются в экспрессии цитокератина 20 (СК20) в виде характерной парануклеарной реакции, также умеренно выраженной цитоплазматической экспрессии хромогранина А в большинстве опухолевых клеток. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 имеет высокие значения. Таким образом, основным методом диагностики КМ является ИГХ-исследование, основанное на выявлении экспрессии СК20 (наиболее специфического маркера), хромогранина А (маркера нейроэндокринных опухолей) и высокой экспрессии Ki-67, что доказывает высокий злокачественный потенциал опухоли.

В план инструментального обследования входят УЗИ первичной опухоли и регионарных лимфоузлов, КТ органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП), органов малого таза (ОМТ) с контрастным усилением (при возможности – проведение ПЭТ-КТ всего тела), МРТ головного мозга с контрастным усилением и скintiграфия костей скелета (при наличии показаний).

Лечение КМ зависит от стадии заболевания и общего состояния пациента. Для ранних стадий (I–II) предпочтительным является хирургический метод в объеме широкого иссечения опухоли с обязательной биопсией сторожевого (сигнального) лимфатического узла (БСЛУ). В зависимости от наличия метастатического поражения сторожевых лимфоузлов, в объем лечения входит лимфодиссекция (ЛАЭ). При распространенном опухолевом процессе рассматриваются лучевые и лекарственные методы лечения (химиотерапия и иммунотерапия) [26–31].

В дальнейшем пациенты находятся под динамическим наблюдением онколога с физикальным осмотром и инструментальным обследованием: в течение первых 3 лет не реже раза в 3 месяца, затем каждые 6 месяцев в течение 2 лет, впоследствии – ежегодно [32].

Под нашим наблюдением находятся два пациента.

Клинический случай 1

Пациентка 70 лет в феврале 2022 года обратилась к хирургу по месту жительства с жалобами на новообразование кожи правой щеки, появившееся 4 месяца назад. Хирургом был выставлен предварительный диагноз «фиброма или гемангиома», и пациентка направлена на консультацию

к онкологу. При осмотре онкологом новообразование представлено в виде единичного плотного безболезненного неизъязвленного узла розово-красного цвета размерами до 2,5 см в диаметре (рис. 1).

Дерматоскопическая картина: беспигментное образование представлено глобулами и точками красного цвета на фоне молочно-розовых и белых областей, имеются отдельные линейные и извитые сосуды, белые структуры – в виде хризалидов при осмотре в поляризованном свете (рис. 2 а, б, в).

Выполнена инцизионная биопсия опухоли.

Микрoописание препарата: материал представлен фрагментами кожи, покрытыми многослойным плоским ороговевающим эпителием с сохраненной стратификацией и дифференцировкой. В толще сетчатого слоя дермы с распространением на всю его толщу определяются пласты атипичных округлых клеток с насыщенной эозинофильной цитоплазмой, гиперхромными крупными ядрами, хроматином, очагово сформированным по типу «соли и перца», повышенной митотической активностью. По периферии определяется выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью гранулоцитов (рис. 3 а, б).

Гистологическое заключение: морфологическая картина соответствует мелкокруглоклеточной опухоли.



Рисунок 1. Узел розово-красного цвета на коже правой щеки до 2,5 см в диаметре: а – общий вид; б – макро.

ИГХ: в опухолевых клетках определяется выраженная цитоплазматическая экспрессия CK 20, мембрано-цитоплазматическая экспрессия Synaptophysin и Chromogranin A. Ядерная экспрессия Ki-67 в опухолевых клетках составляет 70% (рис. 4 а, б, в).

Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип наиболее соответствуют карцине Меркеля (ICD-O 8247/3).

В дальнейшем пациентка обследована в объеме КТ ОГК, УЗИ лимфоузлов – данных за регионарное и отдаленное метастазирование не получено.

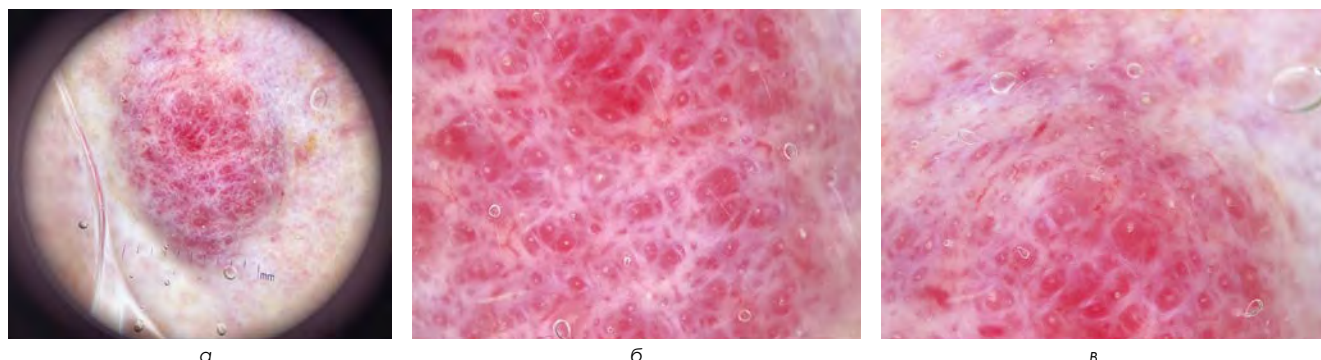


Рисунок 2. Дерматоскопическая картина узла: а – общий вид; б – фрагмент центральной части с увеличением; в – фрагмент с ветвящимися сосудами по периферии опухоли.

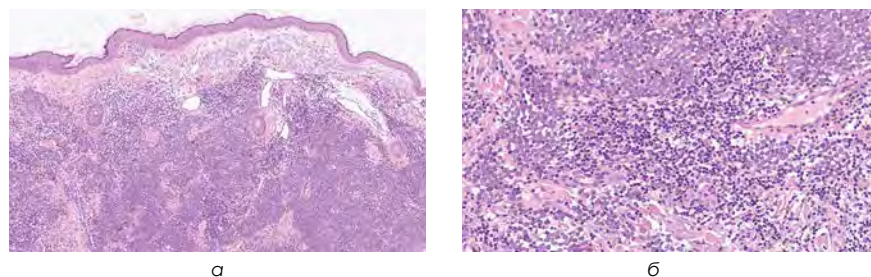


Рисунок 3. Гистологическая картина: а – опухоль располагается в ретикулярном слое дермы, состоит из участков плотно расположенных атипичных клеток со скудной цитоплазмой и округлым гиперхромным ядром с глыбчатым хроматином по типу «соли с перцем» (окраска гематоксилин-эозином, ув. 100×); б – клетки со скудной цитоплазмой, округлым ядром, глыбчатым хроматином по типу «соли с перцем», высокая митотическая активность – четыре митоза в поле зрения (окраска гематоксилин-эозином, ув. 400×).

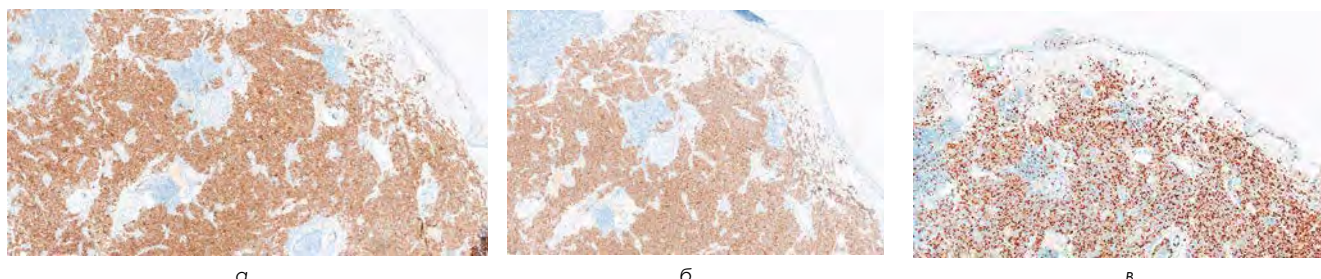


Рисунок 4. Иммуногистохимическое исследование: а – цитоплазматическая экспрессия CK20; б – мембранно-цитоплазматическая экспрессия chromogranin A; в – ядерная экспрессия Ki-67. Ув. 100×.



Рисунок 5. Узелок розового цвета на коже кончика носа до 0,5 см в диаметре: а – общий вид; б – макро.

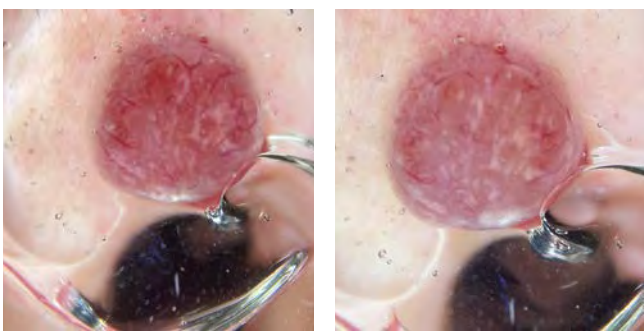


Рисунок 6. Дерматоскопическая картина: а – поляризационная дерматоскопия; б – неполяризационная.

Выполнено широкое иссечение опухоли с БСЛУ.

ПГИ + ИГХ – морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют карциноме Меркеля. В лимфатических узлах (исследовано семь) признаков микрометастазирования не выявлено (ICD-O 8247/3).

В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением. Контрольное обследование через 3 и 6 месяцев – без признаков рецидива и прогрессирования.

Клинический случай 2

Пациентка 83 лет, в ноябре 2022 года обратилась к дерматологу в связи с ростом новообразования на коже кончика носа, которое появилось около 3 месяцев назад. Дерматологом выставлен предварительный диагноз «базальноклеточный рак кожи», и больная направлена к онкологу. При осмотре онкологом образование представлено в виде единичного безболезненного неизъязвленного узелка розового цвета до 5 мм в диаметре (рис. 5).

Дерматоскопическая картина: беспигментное гомогенное розовое образование с молочно-розовыми областями, извитыми и древовидными сосудами, белыми структурами в виде хризалидов при осмотре в поляризованном свете (рис. 6).

Выполнена инцизионная биопсия.

Микроописание: фрагмент кожи, покрытый многослойным плоским ороговевающим эпителием с сохраненной стратификацией и дифференцировкой, признаками коагуляционной деформации, участком десквамации эпителия, с наложениями фибринозно-лейкоцитарных масс, ростом поверхностно-взятого новообразования, не связанного с эпителием, представленного мелкими мonomорфными клетками с округлыми ядрами, мелкодисперсным хроматином типа «соли с перцем», скудной цитоплазмой, высокой митотической активностью.

Гистологическое заключение: морфологическая картина наиболее соответствует карциноме Меркеля (рис. 7).

ИГХ: в опухолевых клетках определяется выраженная точечная перинуклеарная экспрессия CK20, умеренно выраженная цитоплазматическая экспрессия Chromogranin A. Ядерная экспрессия Ki-67 в опухолевых клетках составляет 90% (рис. 8).

Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют карциноме Меркеля (ICD-O 8247/3).

Пациентка обследована в объеме УЗИ лимфоузлов, КТ ОГК, ОБП, ОМТ с КУ – данных за регионарное и отдаленное метастазирование не получено.

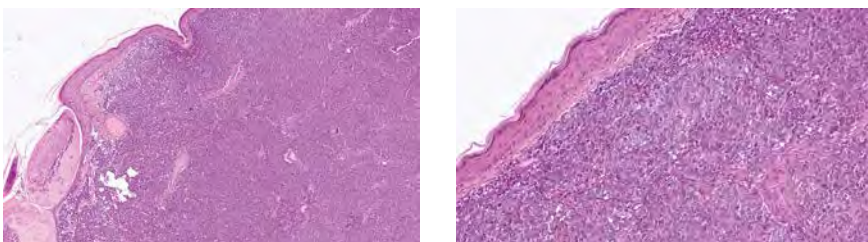


Рисунок 7.

Гистологическая картина: а – опухоль располагается на всю толщину дермы начиная с сосочкового слоя (окраска гематоксилин-эозином, ув. 100×); б – опухоль состоит из атипических клеток со скудной цитоплазмой и глыбчатым хроматином по типу «соли с перцем», характерна высокая митотическая активность – пять митозов в поле зрения (окраска гематоксилин-эозином, ув. 400×).

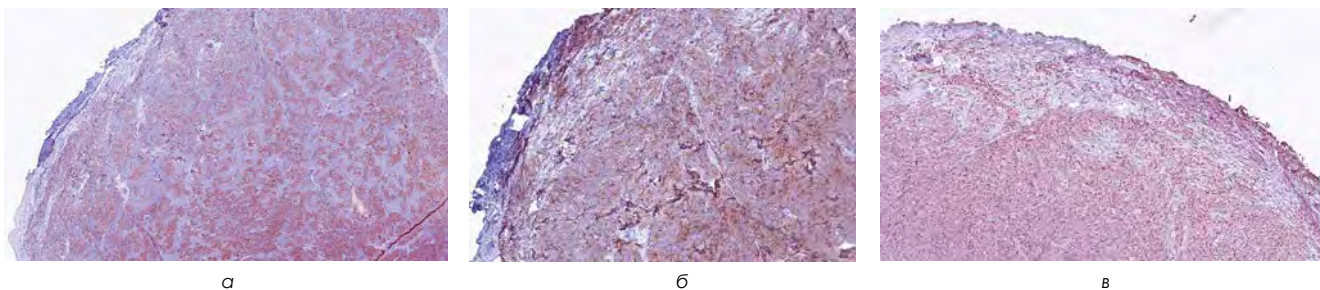


Рисунок 8. Иммуногистохимическое исследование: а – дискретная гранулярная цитоплазматическая экспрессия CK20 по типу dot-like; б – мембранно-цитоплазматическая экспрессия chromogranin A; в – ядерная экспрессия Ki-67. Ув. 100×.

Учитывая нерадикальность иссечения, пациентке назначена ДЛТ на область послеоперационного рубца кончика носа. РОД – 3 Гр, 17 ФР, СОД – 51 Гр.

В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением.

Выводы

Ранняя диагностика и своевременное лечение имеют решающее значение для дальнейшего прогноза, так как опухоль может быстро прогрессировать с развитием как местного рецидива, так и отдаленных метастазов в различные органы. В представленных клинических наблюдениях карцинома Меркеля была выявлена у двух женщин 70 и 83 лет на I стадии, что определило благоприятный прогноз. Клинически опухоль была представлена плотным узлом или узелком розово-красного цвета, все новообразования локализовались на голове. Дерматоскопическая картина была различна, в одном случае присутствовали глобулы и точки красного цвета на фоне молочно-розовых и белых областей, отдельных линейных и извитых сосудов, а также белые структуры (по типу хризалидов), а в другом случае – бесструктурные области розового цвета с извитыми сосудами и белыми структурами (по типу хризалидов). Гистологически преобладал мелкокруглоклеточный тип строения. При иммуногистохимическом исследовании выявлена выраженная экспрессия цитokerатина 20 и хромогранина А в обоих случаях, индекс Ki-67 был выше 70%.

Список литературы / References

- Kohler S., Kerl H. Neural tumors. WHO Classification of tumours 2006 (6): 272.
- Holterhues C., Vries E De, Louwman MW, Koljenovic S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in The Netherlands, 1989–2005. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1807e12.
- Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 43e50.
- Garbutcheon-Singh KB, Curchin DJ, McCormack CJ, Smith SD. Trends in the incidence of Merkel cell carcinoma in Victoria, Australia, between 1986 and 2016. *Australas J Dermatol* 2020; 61: e34e8.
- Youlten DR, Soyer HP, Youl PH, Fritsch L, Baade PD. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993–2010. *JAMA Dermatology* 2014; 150: 864e72. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.124>.
- Girschik J, Thorn K, Beer TW, Heenan PJ, Fritsch L. Merkel cell carcinoma in Western Australia: A population-based study of incidence and survival. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1051e7.
- Robertson JP, Liang ES, Martin RCW. Epidemiology of Merkel cell carcinoma in New Zealand: A population-based study. *Br J Dermatol* 2015; 173: 835e7.
- Lee Y, Chao P, Coomarasamy C, Mathy JA. Epidemiology and survival of Merkel

cell carcinoma in New Zealand: A population-based study between 2000 and 2015 with international comparison. *Australas J Dermatol* 2019; 60: e284e91.

- Jacobs D, Huang H, Olino K, Weiss S, Kluger H, Judson BL, et al. Assessment of age, period, and birth cohort effects and trends in Merkel cell carcinoma incidence in the United States. *JAMA Dermatology* 2020; 1e7. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4102>. 06510.
- Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 457e63.
- Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zervos EE. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel cell carcinoma in the United States. *Am Surg* 2015; 81: 802e6.
- Koljonen V., Kukko H., Tukiainen E, et al. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (10): 3231–5.
- Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972; 105 (1): 107–10.
- Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: An ultrastructural study. *Cancer*. 1978; 42 (5): 2311–21.
- De Wolff-Peters C, Marien K, Mebis J, Desmet V. A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer*. 1980; 46 (8): 1810–6.
- Cheney R. Merkel cell carcinoma. Cheney R. NCCN skin cancer congress. Online congress series. 2012.
- Hashimoto K. Pagetoid Merkel cell carcinoma: epidermal origin of the tumor. Hashimoto K., Lee M., D'Annunzio D. et al. *J. Cutan. Pathol*. 1998. Vol. 25. P. 572.
- Kroll M.H. Trabecular carcinoma of the skin. Kroll M.H., Toker C. *Arch Pathol Lab Med*. 1982. Vol. 106. P. 404–408.
- Albore-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: A population-based study. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 20e7.
- Heath M., Jaimes N., Lemos B., Mostaghimi A., Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: The AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58.
- Ramahi E, Choi J, Fuller CD, Eng TY. Merkel Cell Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 2013; 36 (3): 299–309.
- Heath M., Jaimes N., Lemos B. et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the "AEIOU" features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 375–81.
- Dalle S, Parmentier L, Moscarella E, Phan A, Argenziano G, Thomas L. Dermoscopy of merkel cell carcinoma. *Dermatology* 2012; 224: 140e4.
- Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C, Apalla Z, Ferrara G, et al. Dermoscopy of uncommon skin tumors. *Australas J Dermatol* 2014; 55: 53e62. 226 M.-L. Gucci et al. *European Journal of Cancer* 171 (2022) 203e231.
- Jallilian C, Chamberlain AJ, Haskett M, Rosendahl C, Goh M, Beck H, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2013; 169: 294e7.
- Schadendorf Dirk et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *European Journal of Cancer*, 2017. Volume 71, 53–69.
- Schmalbach C.E., Lowe L., Teknos T.N., et al. Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131: 610–614.
- Gupta S.G., Wang L.C., Penas P.F., et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 685–690.
- Allen P.J., Busam K., Hill A.D., et al. Immunohistochemical analysis of sentinel lymph nodes from patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1650–1655.
- Su L.D., Lowe L., Bradford C.R., et al. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 661–666.
- Bichakjian C.K. et al. Merkel cell carcinoma. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. 2017 (1).
- Клинические рекомендации «Карцинома Меркеля» 2020. С. 40–41. Clinical guidelines 'Merkel's Carcinoma' 2020. Pp. 40–41.

Статья поступила / Received 07.09.23

Получена после рецензирования / Revised 17.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Раводин Роман Анатольевич, д.м.н., проф. кафедры кожных болезней и косметологии¹, зав. отделением². E-mail: rracad@mail.ru. SPIN-код 8798-1606. ORCID: 0000-0002-0737-0317

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

Никитина Айрына Валерьевна, врач-онколог². E-mail: a.v.nikitinagob1@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-1725-707X

¹ФГАУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы»

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

Автор для переписки: Раводин Роман Анатольевич. E-mail: rracad@mail.ru

About authors

Ravodin Roman A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Skin Diseases and Cosmetology¹, head of Dept². E-mail: rracad@mail.ru. SPIN code 8798-1606. ORCID: 0000-0002-0737-0317

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

Nikitina Ayryna V., oncologist². E-mail: a.v.nikitinagob1@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-1725-707X

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

³Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: Ravodin Roman A. E-mail: rracad@mail.ru

Для цитирования: Раводин Р.А., Круглова Л.С., Никитина А.В. Карцинома Меркеля – редкая злокачественная опухоль кожи (на примере двух клинических наблюдений). *Медицинский алфавит*. 2023; (24): 79–83. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-79-83>

For citation: Ravodin R.A., Kruglova L.S., Nikitina A.V. Merkel cell carcinoma as rare malignant skin tumor (two clinical cases). *Medical alphabet*. 2023; (24): 79–83. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-79-83>



Анализ продолжительности ремиссии псориаза после отмены таргетной терапии: поиск предикторов раннего рецидива заболевания

А. А. Хотко¹, Н. Н. Мурашкин^{2,3,4}

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

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

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Установить закономерности изменения продолжительности периода ремиссии у пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, после отмены таргетной терапии.

Материалы и методы. Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного интервенционного проспективного исследования и проводилась в два последовательных этапа. Для расчета показателей ожидаемой продолжительности периода ремиссии был применен анализ «выживаемости» Каплана–Мейера с построением таблиц «выживаемости» и кривых с оценкой значимости различий при помощи логрангового критерия Мантила–Кокса. Значимые факторы, предположительно, влияющие на рост кумулятивного риска наступления рецидива, определялись методом многофакторной регрессии Кокса.

Результаты. Наиболее длительный период ремиссии был характерен для пациентов, которым была назначена системная терапия препаратом гуселькумаб – 33,5 недели, вторым по продолжительности периода ремиссии был устекинумаб – 29,1 недели, третьим – секукинумаб – 24,7 недели. Средняя продолжительность ремиссии после отмены используемого в течение года адалимумаба составляла 17,4 недели. Худшая продолжительность безрецидивного периода была зарегистрирована для препарата апремиласт – 6,9 недели ($p < 0,001$ для всех случаев сравнения). Значимыми предикторами раннего наступления рецидива псориаза были следующие факторы: наличиеотягощенного семейного анамнеза, недостижение индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения, отсроченное назначение таргетной терапии (более 3 лет после установления диагноза «вульгарный псориаз тяжелого течения»), высокие значения индекса PASI на момент инициации системной терапии и длительный стаж болезни.

Заключение. Возобновление системного лечения потребовалось 25,8, 35,3 и 12,1 % пациентов в течение первых 6 месяцев после прекращения лечения устекинумабом, секукинумабом и гуселькумабом соответственно. При получении пациентами адалимумаба повторное назначение таргетной терапии потребовалось в 33,3 % случаев через 4 месяца после отмены, а при назначении апремиласта – в 64,5 % случаев уже через 2 месяца после отмены. Среди всех рассмотренных системных препаратов ингибитор IL-23 (гуселькумаб) был связан с наиболее продолжительным периодом ремиссии псориаза после отмены таргетного лечения. Выявленные предикторы раннего наступления рецидива болезни указывают на важность персонализированного назначения таргетной терапии и открывают возможность проведения прогностической оценки ожидаемой продолжительности безрецидивного периода после отмены системного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, апремиласт, адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб, гуселькумаб, предикторы, продолжительность ремиссии, UVB, PASI 75, PASI 90.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Финансирование отсутствует.

Analysis of duration of remission of psoriasis after discontinuation of targeted therapy: Search for predictors of early relapse of disease

A. A. Khotko¹, N. N. Murashkin^{2,3,4}

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia

³National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To establish patterns of changes in the duration of the remission period in patients suffering from severe psoriasis after discontinuation of targeted therapy.

Materials and methods. The work was carried out in the design of an open randomized interventional prospective study and was carried out in two successive stages. To calculate indicators of the expected duration of the remission period, Kaplan–Meier 'survival' analysis was used with the construction of 'survival' tables and curves assessing the significance of differences using the Mantel–Cox log-rank test. Significant factors presumably influencing the increase in the cumulative risk of relapse were determined by multivariate Cox regression.

Results. The longest period of remission was typical for patients who were prescribed systemic therapy with guselkumab – 33.5 weeks, the second longest period of remission was ustekinumab – 29.1 weeks, the third – secukinumab – 24.7 weeks. The average duration of remission after discontinuation of adalimumab used for a year was 17.4 weeks. The worst disease-free period was recorded for apremilast – 6.9 weeks ($p < 0.001$ for all cases of comparison).

for all comparisons). Significant predictors of early onset of psoriasis relapse were the following factors: the presence of a family history, failure to achieve the PASI 75 indicator by the 16th week of treatment, delayed prescription of targeted therapy (more than 3 years after the diagnosis of 'severe psoriasis vulgaris'), high values of the PASI index at the time of initiation of systemic therapy and long duration of illness.

Conclusions. Resumption of systemic treatment was required in 25.8%, 35.3%, and 12.1% of patients within the first 6 months after discontinuation of ustekinumab, secukinumab, and guselkumab, respectively. When patients received adalimumab, re-prescription of targeted therapy was required in 33.3% of cases 4 months after discontinuation, and when prescribed apremilast—in 64.5% of cases already 2 months after discontinuation. Among all systemic drugs examined, the IL-23 inhibitor (guselkumab) was associated with the longest period of psoriasis remission after discontinuation of targeted treatment. The identified predictors of early disease relapse indicate the importance of personalized targeted therapy and open up the possibility of prognostic assessment of the expected duration of the disease-free period after discontinuation of systemic treatment.

KEYWORDS: psoriasis, apremilast, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, guselkumab, predictors, duration of remission, UVB, PASI 75, PASI 90.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest. Funding is absent.

Обоснование

Псориаз является хроническим рецидивирующим иммуноопосредованным заболеванием мультифакториальной природы, ассоциированным с развитием ряда коморбидных патологий и развивающимся преимущественно у предрасположенных лиц [1, 2]. В основе патогенеза болезни лежит патологическое изменение сложного иммунного гомеостаза с формированием порочного круга самоподдерживающегося системного воспалительного процесса в результате чрезмерной активации двух взаимосвязанных систем иммунитета (врожденного и адаптивного), повышенного высвобождения ключевых провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-23, TNF-α) и хемокинов, а также нарушения тонкого баланса Th17- и Treg-клеток [3–5]. Эти патогенетические механизмы приводят к формированию типичной клинической картины заболевания за счет нарушения процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов наряду с необратимым повреждением различных тканей и органов, в особенности структур опорно-двигательного аппарата [6, 7].

Подобное разрушительное действие болезни оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни и увеличивает риск инвалидизации пациентов [8, 9]. При этом в ряде случаев патологический процесс не поддается лечению стандартными методами терапевтического воздействия в виде применения местных лекарственных средств, курсов физиотерапевтического лечения и назначения «классических» иммуносупрессивных препаратов (например, метотрексата или циклоспорина А, обладающих неблагоприятным профилем безопасности при их длительном использовании), требуя тем самым оказание более патогенетического, таргетного подхода [10]. Определенно внедрение генно-инженерных биологических препаратов и других лекарственных агентов, способных оказывать селективное внутриклеточное воздействие на основные сигнальные пути псориазического процесса, позволило добиться выраженного улучшения течения и отдаленного прогноза заболевания, приводя к полному или практически полному очищению кожи от патологических высыпаний, в том числе в ранее рефрактерных к «стандартной» терапии случаях, и значимому снижению риска формирования коморбидности [11–13]. Кроме того, препараты таргетного воздействия обладают более благоприятным долгосрочным профилем безопасности по сравнению с «классической» иммуносупрессией [14]. Таким образом, установление пациенту диагноза «псориаз тяжелого течения» в сочетании с анамнестическими дан-

ными за недостаточную эффективность ранее проводимого традиционного лечения является прямым показанием к незамедлительной инициации препаратов таргетной терапии, как правило, на длительный срок, рамки которого до сих пор не установлены, поскольку наступление ремиссии не гарантирует ее сохранение после отмены лечения [14]. Несмотря на то что данной терапевтической стратегии придерживаются преобладающее большинство мировых клинических рекомендаций и руководств по оказанию специализированной медицинской помощи больным с псориазом, в реальной клинической практике случаи отмены терапии или отказа от нее по собственному желанию пациента после достижения клинической ремиссии не являются редкостью, а, как известно, факт отмены таргетного лечения напрямую связан с риском развития рецидива болезни [15]. Причины отмены таргетной терапии также могут быть связаны с финансовыми затратами на проводимое лечение («бремя затрат на фармакотерапию»), возникновением нежелательных явлений и особыми обстоятельствами, такими как наступление беременности или прегравидарная подготовка в рамках планирования процесса зачатия ребенка.

Известно, что биологические препараты характеризуются более длительным безрецидивным периодом после их отмены, чем «классические» системные агенты, тем не менее в мировой литературе недостаточно сведений, касающихся сравнительного анализа продолжительности ремиссии в зависимости от получаемого пациентом современного таргетного лечения, ввиду чего требуется проведение дополнительных исследований по данной тематике с последующим глобальным метаанализом собранных данных [14, 15].

Учитывая актуальность и значимость выделенной проблемы, нами была сформирована **цель настоящего исследования** – установить закономерности изменения продолжительности периода ремиссии у пациентов, страдающих псориазом тяжелого течения, после отмены таргетной терапии. Для решения указанной цели были составлены соответствующие задачи: оценить промежуток времени от момента отмены терапии до момента наступления рецидива после прекращения таргетного лечения у пациентов с псориазом тяжелого течения; провести сравнительный анализ продолжительности ремиссии заболевания в зависимости от получаемой терапии; а также определить наиболее значимые факторы риска наступления раннего рецидива болезни.

Материалы и методы

Открытое рандомизированное интервенционное проспективное исследование проводилось на базе Клинического кожно-венерологического диспансера Минздрава Краснодарского края, проведение исследования было одобрено локальным независимым этическим комитетом Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации. В исследование отбирались пациенты возрастом от 18 до 45 лет, имеющие установленный диагноз «вульгарный псориаз тяжелого течения» (код по МКБ-10 – L40.0, индекс PASI выше 10 баллов), стаж заболевания более года и ранее не получавшие таргетную терапию.

Первый этап включал в себя распределение включенных в исследование пациентов методом стандартной блоковой рандомизации (размер блока случайный: от 5 до 10) на пять групп таргетной терапии, включающих применение ингибитора фосфодиэстеразы-4 (апремиласт), ингибитора TNF- α (адалимумаб), ингибитора IL-12, -23 (устекинумаб), ингибитора IL-17A (секукинумаб) или ингибитора IL-23 (гуселькумаб) в течение 12 месяцев (48 недель) с промежуточной оценкой эффективности терапии на 16-й неделе лечения. У пациентов, которые достигли к 16-й неделе снижения первоначального значения индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), равного или более чем на 75 % (PASI 75), применение таргетной терапии считалось эффективным. В противном случае устанавливался факт недостаточной эффективности проводимой таргетной терапии, а пациентам дополнительно назначался курс узкополосной UVB-фототерапии 311 нм (в режиме трех процедур в неделю, суммарное количество процедур за курс равнялось 30) с последующей оценкой индекса PASI. Для поддержания достигнутого эффекта повторный курс фототерапии (№ 24) проводился в том же режиме через 14 недель от последней процедуры первого курса.

Второй этап включал в себя непосредственный анализ и сравнительную оценку показателей продолжительности ремиссии после отмены лечения (через 48 недель наблюдения с момента инициации системных препаратов) для сформированных исследуемых групп таргетной терапии. Дополнительно проводилось определение значимых факторов риска, влияющих на продолжительность безрецидивного периода. Рецидивом псориаза считался момент потери 50 % улучшения, достигнутого на момент отмены терапии индекса PASI в случае его значения ≥ 1 , тогда как при достижении пациентом статуса «полное очищение кожи» (PASI 100) обострение заболевания регистрировалось при появлении новых псориазических высыпаний, занимающих площадь поверхности тела более 1 %. Также факт обострения кожного патологического процесса дополнительно подтверждался путем оценки основных клинических признаков с помощью шкалы PGA (Physician Global Assessment, общая оценка состояния пациента врачом, в том случае, если значение индекса было ≥ 2 баллов [16, 17]. Для отслеживания возникновения рецидива и определения продолжительности ремиссии пациенты каждые 4 недели проходили плановый осмотр у врача-исследователя,

а также должны были незамедлительно связаться с последним при самостоятельном обнаружении ухудшения кожного патологического процесса.

Анализ полученных данных с представлением наглядных схем и графиков был выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 23 (IBM, США) и офисного пакета Microsoft Office для Windows (Microsoft, США). В случаях, когда количественные показатели не соответствовали закону нормального распределения (критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса), были использованы непараметрические тесты, а описание проводилось с указанием медианы и интерквартильного размаха. Описание качественных признаков было представлено в виде указания абсолютного количества и процента от общего числа. Для расчета показателей продолжительности периода ремиссии был применен анализ «выживаемости» Каплана – Мейера с построением таблиц «выживаемости» и кривых с оценкой значимости различий при помощи логрангового критерия Мантила – Кокса, что позволило установить медиану (Me) и среднее ожидаемое время безрецидивного периода с указанием 95 %-ного доверительного интервала (95 % ДИ). Значимые факторы, предположительно, влияющие на рост кумулятивного риска наступления рецидива, определялись методом многофакторной регрессии Кокса. Отношение рисков (Hazard Ratio, HR), равное 1, демонстрирует отсутствие влияния фактора на рост риска изучаемого события, менее 1 – риск снижается, более 1 – риск увеличивается. Вероятность наступления события рассчитывалась по формуле $p = HR / (1 + HR)$.

Результаты исследования

Всего в исследование было включено 168 человек. По результатам распределения пациентов по группам таргетной терапии методом блоковой рандомизации были получены следующие клинико-статистические характеристики (табл. 1).

Сформированные группы были однородны по всем основным изучаемым параметрам – тяжести заболевания и демографическим характеристикам. Индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе наблюдения достигло приблизительно 82 % пациентов в группе применения гуселькумаба, 77 % – получавших секукинумаб или устекинумаб, 64 % – адалимумаб и только 42 % пациентов из группы лечения препаратом апремиласт, что фактически в 1,5–2,0 раза меньше по сравнению с биологическими препаратами (табл. 2).

Примечательно, что пациенты, не достигшие показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения, вне зависимости от проводимой терапии, как правило, имели более продолжительный стаж заболевания и семейную историю псориаза, кроме того, у них наблюдались более высокие значения индекса PASI на момент инициации таргетной терапии ($p < 0,001$).

После назначения пациентам, не достигшим показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения, курса узкополосной UVB-фототерапии в дополнение к системной терапии на 26-й неделе наблюдения отмечалась выраженная положительная

Таблица 1

Клинико-статистическая характеристика исследуемых групп в зависимости от получаемой таргетной терапии

Параметр	Группа					Критерии
	Апремиласт, n = 31	Адалимумаб, n = 33	Устекинумаб, n = 31	Секукинумаб, n = 34	Гуселькумаб, n = 33	
Индекс PASI, Ме [Q1; Q3]	16,4 [14,5; 19,7]	17,6 [14,9; 19,3]	16,8 [13,1; 19,4]	16,5 [14,2; 20,3]	16,3 [14,6; 20,1]	$\chi^2 = 1,813$; $p = 0,770$
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	30,0 [24,0; 36,0]	30,0 [23,0; 35,0]	31,0 [24,0; 36,0]	29,5 [25,0; 36,0]	31,0 [25,0; 36,0]	$\chi^2 = 0,585$; $p = 0,965$
Стаж болезни, Ме [Q1; Q3]	7,0 [4,0; 13,0]	5,0 [3,0; 8,0]	5,0 [3,0; 8,5]	5,5 [4,0; 9,0]	6,0 [4,0; 9,0]	$\chi^2 = 3,133$; $p = 0,536$
Отягчающий анамнез, абс. (%)	12 (38,7)	13 (39,4)	12 (38,7)	9 (26,5)	10 (30,3)	$\chi^2 = 2,061$; $p = 0,724$
Пол (м/ж), абс.	17/14	16/17	15/16	19/15	17/16	$\chi^2 = 0,632$; $p = 0,959$

Примечание: для сравнения количественных показателей использовался критерий Краскела – Уоллиса, построение таблиц сопряженности проводилось для сравнения качественных признаков.

Таблица 2

Частота достижения индикаторного показателя PASI к 16-й неделе лечения

PASI, абс. (%)	Группа				
	Апремиласт, n = 31	Адалимумаб, n = 33	Устекинумаб, n = 31	Секукинумаб, n = 34	Гуселькумаб, n = 33
PASI < 75	18 (58,1)	12 (36,4)	7 (22,6)	8 (23,6)	6 (18,2)
PASI 75	13 (41,9)	21 (63,6)	24 (77,4)	26 (76,4)	27 (81,8)
PASI 90	1 (3,2)	8 (24,2)	19 (61,3)	23 (67,6)	25 (75,7)
PASI 100	0 (0,0)	4 (12,1)	14 (45,1)	16 (47,0)	17 (51,5)

динамика с достижением индикаторных показателей PASI 75, PASI 90 и PASI 100 у всех пациентов. К 48-й неделе таргетной терапии (временная точка отмены системного лечения) у всех 168 пациентов отмечалась клиническая ремиссия заболевания.

Сравнительный анализ среднего ожидаемого времени до наступления рецидива заболевания позволил установить статистически значимые отличия во всех случаях получаемого таргетного лечения ($p \leq 0,001$), при этом наиболее длительный период ремиссии был характерен для пациентов, которым была назначена системная терапия препаратом гуселькумаб – 33,5 недели (Ме = 34,0; 95 % ДИ: 31,3–35,7), вторым по продолжительности периода ремиссии был устекинумаб – 29,1 недели (Ме = 29,0; 95 % ДИ: 27,0–31,1), третьим – секукинумаб – 24,7 недели (Ме = 25,0; 95 % ДИ: 23,8–25,6). Средняя продолжительность ремиссии после отмены используемого в течение года адалимумаба составляла 17,4 недель (Ме = 18,0; 95 % ДИ: 16,5–18,3). Худшая продолжительность безрецидивного периода была зарегистрирована для препарата апремиласт – 6,9 недели (Ме = 7,0; 95 % ДИ: 6,1–7,7), что наглядно отражено на кривых Каплана – Мейера (рис. 1).

Стоит отметить, что исходя из таблиц «выживаемости» общий показатель безрецидивного периода, равный 20 неделям, наблюдался у 97 % пациентов, получавших гуселькумаб, у 91,2 % – секукинумаб, у 90,3 % – устекинумаб и только лишь у 18,2 % пациентов, получавших адалимумаб. 24-недельный общий безрецидивный период был характерен для 87,9 % пациентов, ранее получавших гуселькумаб, 74,2 % – устекинумаб и 70,6 % – секукинумаб. Более высокие значения продолжительности ремиссии (32 недели) наблюдались в группах пациентов, которым были назначены такие препараты, как гуселькумаб и устекинумаб – 66,7 и 41,9 % соответственно; тогда как группа

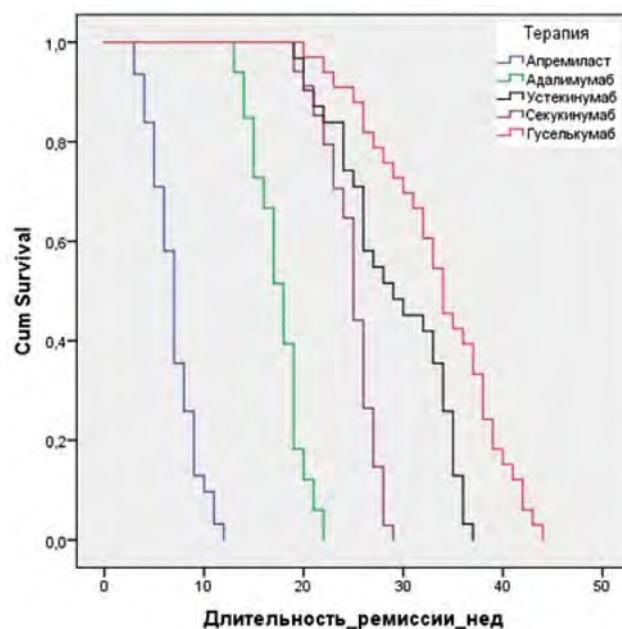


Рисунок 1. Кривые средней продолжительности периода ремиссии в зависимости от получаемого ранее системного агента.

пациентов, которым был назначен апремиласт, продемонстрировала 8-недельный период ремиссии лишь в 35,5 % случаев, а 10-недельный период – в 9,7 %.

Кроме того, было установлено, что пациенты, достигшие к 16-й неделе лечения индикаторного показателя PASI 90, имеют статистически значимо ($p < 0,001$) более продолжительный период ремиссии после отмены получаемой в течение года таргетной терапии по сравнению с остальными индикаторными показателями PASI (табл. 3).

При этом во всех случаях наиболее эффективными системными препаратами, позволяющими достигнуть высоких значений длительности ремиссии после отмены, были гуселькумаб, устекинумаб и секукинумаб, тогда как

Таблица 3
Продолжительность ремиссии в зависимости от достижения индикаторного показателя PASI и получаемой ранее таргетной терапии

Индикаторный показатель PASI к 16-й неделе лечения	Терапия	Среднее ожидаемое время ремиссии, недель*			Медиана, недель
		Значение	Границы 95% ДИ		
			Нижняя	Верхняя	
PASI < 75	Апремиласт	5,389	4,752	6,025	5,000
	Адалимумаб	14,917	14,136	15,697	15,000
	Устекинумаб	21,571	19,923	23,220	21,000
	Секукинумаб	20,875	19,865	21,885	21,000
	Гуселькумаб	24,333	21,720	26,947	23,000
PASI 75	Апремиласт	9,083	8,166	10,001	9,000
	Адалимумаб	18,231	17,426	19,036	19,000
	Устекинумаб	25,200	24,240	26,160	26,000
	Секукинумаб	24,333	23,027	25,640	25,000
	Гуселькумаб	31,000	23,160	38,840	27,000
PASI 90	Апремиласт	9,000	9,000	9,000	9,000
	Адалимумаб	20,000	18,889	21,111	20,000
	Устекинумаб	32,895	31,404	34,385	34,000
	Секукинумаб	26,130	25,511	26,750	26,000
	Гуселькумаб	36,000	34,096	37,904	37,000

Таблица 4
Влияние факторов риска на продолжительность безрецидивного периода

Фактор риска	Отношение рисков	Границы 95% ДИ		p
		Нижняя	Верхняя	
Наличие отягощенного анамнеза	14,372	6,434	32,106	< 0,001
Индекс PASI 75 не достигнут к 16-й неделе лечения	7,685	2,777	21,264	< 0,001
Отсроченное назначение таргетной терапии*	2,881	1,539	5,393	0,001
Длительный стаж болезни	1,115	1,040	1,195	0,002
Высокий индекс PASI на момент инициации таргетной терапии	1,430	1,275	1,604	< 0,001

Примечание: * – более 3 лет после установления диагноза «вульгарный псориаз тяжелого течения».

худшие показатели продолжительности безрецидивного периода были характерны для пациентов, принимавших апремиласт и не достигших индикаторного показателя PASI 75 на 16-й неделе лечения.

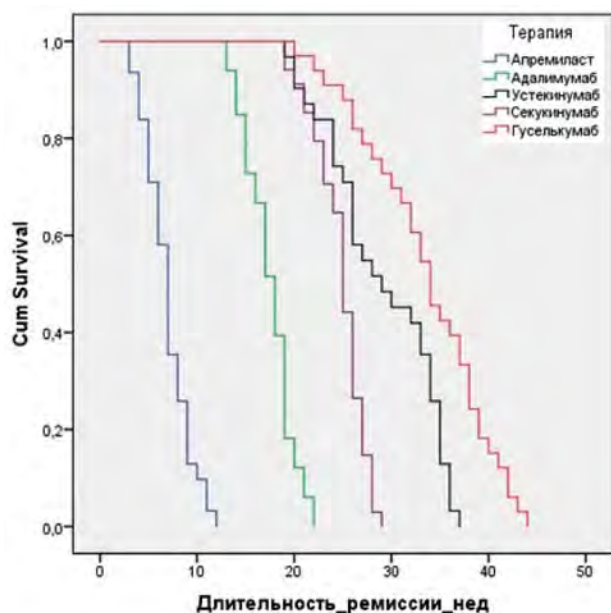


Рисунок 2. Кривые средней продолжительности периода ремиссии в зависимости от получаемого ранее системного агента с учетом влияния значимых факторов риска.

Методом многофакторной регрессии Кокса были определены статистически значимые факторы, влияющие на рост кумулятивного риска наступления рецидива (табл. 4).

Так, наличие отягощенного анамнеза было связано с 93,4%-ным шансом более раннего наступления рецидива заболевания, недостижение индикаторного показателя PASI 75 к 16-й неделе лечения – с 88,4%-ным шансом, отсроченное назначение терапии (более 3 лет после установления диагноза «вульгарный псориаз тяжелого течения») – с 74,2%-ным шансом, высокие значения индекса PASI на момент инициации системной терапии – с 58,8%-ным шансом, а длительный стаж болезни – с 52,7%-ным шансом. Интересно, что пациенты, у которых к 16-й неделе таргетного лечения был установлен индикаторный показатель PASI 75, имели 69,1%-ный шанс более раннего наступления рецидива заболевания по сравнению с теми, кто достиг индикаторного показателя PASI 90 за тот же временной период.

С учетом влияния установленных предикторов были построены скорректированные кривые Каплана – Мейера, демонстрирующие отклонение показателей медианы продолжительности периода ремиссии псориаза от ее первоначальных значений (рис. 1) в сторону снижения (рис. 2).

Заключение

Несмотря на эффективность используемых в рамках исследования препаратов, в целом возобновление системного лечения потребовалось 25,8, 35,3 и 12,1 % пациентов в течение первых 6 месяцев после прекращения лечения устекинумабом, секукинумабом и гуселькумабом соответственно. При получении пациентами адалимумаба повторное назначение таргетной терапии потребовалось в 33,3 % случаев через 4 месяца после отмены, а при назначении апремиласта – в 64,5 % случаев уже через 2 месяца после отмены.

Среди всех рассмотренных нами системных препаратов ингибитор IL-23 (гуселькумаб) был связан с наиболее продолжительным периодом ремиссии псориаза после отмены получаемого в течение года таргетного лечения. По имеющимся различиям значений продолжительности безрецидивного периода между пациентами, достигшими различных индикаторных показателей PASI, можно сделать вывод о том, что добавление процедур узкополосной UVB-фототерапии в схему лечения пациентов, недостаточно ответивших на монотерапию таргетными препаратами к 16-й неделе наблюдения, хоть и позволяет добиться выраженного снижения индекса PASI, уменьшая тяжесть течения псориаза за счет синергизма терапевтических воздействий, однако, вероятнее всего, не оказывает какого-либо значимого влияния непосредственно на длительность ремиссии при последующей полной отмене лечения.

Выявленные предикторы раннего наступления рецидива болезни указывают на важность рационального назначения таргетной терапии исходя из индивидуальных особенностей пациента и открывают возможность проведения прогностической оценки ожидаемой продолжительности безрецидивного периода после отмены системного лечения.

Список литературы / References

- Иванов Р. А., Мурашкин Н. Н. Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения. Вопросы современной педиатрии. 2022; 21 (5): 419–429. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>.
- Ivanov R. A., Murashkin N. N. Features of the use of genetic engineering biological therapy (ustekinumab) in children with psoriasis in the presence of concomitant metabolic syndrome or ineffectiveness of previous biological therapy: Clinical observations. Issues of modern pediatrics. 2022; 21 (5): 419–429. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2458>.
- Ingrasciotta Y, Isgrò V, Ientile V, Tari M, Trifirò G, Guameri C. Are Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis Undertreated? A Population-Based Study from Southern Italy. J Clin Med. 2021 Jul 31; 10 (15): 3431. DOI: [10.3390/jcm10153431](https://doi.org/10.3390/jcm10153431).
- Олисова О. Ю., Быковская С. Н., Гудова В. В. Возможности применения аутологических регуляторных Т-клеток при вульгарном псориазе. В сборнике: Инновации в науке и практике. Сборник статей по материалам VII международной научно-практической конференции. В 5 частях. 2018. С. 171–176.
- Olisova O. Yu., Bykovskaya S. N., Gudova V. V. Possibility of using autologous regulatory T cells in psoriasis vulgaris. In the collection: Innovations in science and practice. Collection of articles based on the materials of the VII International Scientific and Practical Conference. In 5 parts. 2018. Pp. 171–176.
- Kim C. H., Kim J. Y., Lee A. Y. Therapeutic and immunomodulatory effects of glucosamine in combination with low-dose cyclosporine in a murine model of imiquimod-induced psoriasis. Eur. J. Pharmacol. 2015; 756: 43–51.
- Купцова Д. Г., Радыхина Т. В., Петричук С. В., Мурашкин Н. Н., Хотко А. А., Иванов Р. А. Оценка количества субпопуляций CD4+ клеток с экспрессией эктонуклеотидаз CD39 и CD73 у детей с псориазом. Медицинская иммунология. 2022; 24 (3): 587–596. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-aoc-2487>
- Kuptsova D. G., Radygina T. V., Petrichuk S. V., Murashkin N. N., Khotko A. A., Ivanov R. A. Assessment of the number of subpopulations of CD4+ cells with expression of ectonucleotidases CD39 and CD73 in children with psoriasis. Medical Immunology. 2022; 24 (3): 587–596. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-aoc-2487>
- Круглова Л. С. и др. Псориаз. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328 с.
- Kruglova L. S. and others. Psoriasis. M.: GEOTAR-Media. 2022. 328 p.
- Мурашкин Н. Н., Материкин А. И., Амбарцян Э. Т., Епишев Р. В., Опрятин Л. А., Иванов Р. А., Куколева Д. С., Купцова Д. Г., Помазанова М. Ю. Псориаз и псориатический артрит в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (6): 48–55. DOI: [10.15690/vsp.v19i6.2146](https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2146).
- Murashkin N. N., Materikin A. I., Ambarchyan E. T., Epishev R. V., Opryatin L. A., Ivanov R. A., Kukoleva D. S., Kuptsova D. G., Pomazanov M. Yu. Psoriasis and psoriatic arthritis in childhood. Issues of modern pediatrics. 2020; 19 (6): 48–55. DOI: [10.15690/vsp.v19i6.2146](https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2146).
- Gelfand J. M. et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: A study from the US population. J. Am. Acad. Dermatol. 51, 704–708 (2004).
- Kim N., Thrash B. & Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. Semin. Cutan. Med. Surg. 29, 10–15 (2010).
- Файзуллина Е. В., Марсина А. Р., Хисматулина И. М., Зинатулина Г. М. Эволюция биологической терапии псориаза: реалии и перспективы. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020. Т. 23. № 6. С. 395–401.
- Fayzullina E. V., Marsina A. R., Khismatullina I. M., Zinatulina G. M. The evolution of biological therapy for psoriasis: realities and prospects. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2020. Vol. 23. No. 6. Pp. 395–401.
- Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, Mazaud C, Phan C, Hughes C, Riddle D, Naldi L, Garcia-Daval I, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 1: 011535. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011535.pub3>.
- Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors versus methotrexate. J Am Acad Dermatol. 2017; 76 (1): 81–90.
- Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, Torigan DA, Werner T, Papadopoulos M, et al. A phase IV, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effects of ustekinumab on vascular inflammation in psoriasis (the VIP-U trial). J Invest Dermatol. 2020; 140 (1): 85–93e2.
- Wang XY, Zhang CL, Wang WH. Time to relapse after treatment withdrawal for different biologics used to treat plaque psoriasis. Chin Med J (Engl). 2020 Nov 19; 133 (24): 2998–3000. DOI: [10.1097/cm9.0000000000001232](https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001232).
- Masson Regnault, M., Shourick, J., Jendoubi, F. et al. Time to Relapse After Discontinuing Systemic Treatment for Psoriasis: A Systematic Review. Am J Clin Dermatol 23, 433–447 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00679-y>
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157 (4): 238–244.
- Langley R. G., & Ellis C. N. (2004). Evaluating psoriasis With Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Laffite System Physician's Global Assessment. Journal of the American Academy of Dermatology. 51 (4), 563–569. DOI: [10.1016/j.jaad.2004.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.012).

Статья поступила / Received 16.09.23
Получена после рецензирования / Revised 18.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Хотко Алес Асланчериевич, к. м. н., доцент, зам. гл. врача¹.
E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9262-7198

Мурашкин Николай Николаевич, д. м. н., проф., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии², рук. НИИ детской дерматологии, зав. отделением дерматологии и алергологии, зав. лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии³, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии⁴. E-mail: m_nn2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2252-8570

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

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

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Хотко Алес Асланчериевич. E-mail: alkes@inbox.ru

About authors

Khotko Alkes A., PhD Med, associate professor, deputy chief physician¹.
E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9262-7198

Murashkin Nikolay N., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology², head of Research Institute of Pediatric Dermatology, head of Dept of Dermatology and Allergy, head of Laboratory of Skin Pathology in Children of Dept of Scientific Research in Pediatrics³, professor at Dept of Pediatrics and Pediatric Rheumatology⁴. E-mail: m_nn2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2252-8570

¹Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia

³National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Khotko Alkes A. E-mail: alkes@inbox.ru

Для цитирования: Хотко А. А., Мурашкин Н. Н. Анализ продолжительности ремиссии псориаза после отмены таргетной терапии: поиск предикторов раннего рецидива заболевания. Медицинский алфавит. 2023; (24): 84–89. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-84-89>

For citation: Khotko A. A., Murashkin N. N. Analysis of duration of remission of psoriasis after discontinuation of targeted therapy: Search for predictors of early relapse of disease. Medical alphabet. 2023; (24): 84–89. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-84-89>



Синдром зеленого ногтя, вызванный *Pseudomonas aeruginosa* (обзор литературы)

А. В. Тамразова¹, А. Б. Яковлев¹, П. И. Федина²

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

²ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Синдром зеленого ногтя – бактериальное заболевание ногтей, вызванное синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), которое проявляется изменением цвета ногтевой пластины, онихолизисом и проксимальной паронихией. Несмотря на распространенность патологии и рост заболеваемости, на сегодняшний день отсутствуют клинические рекомендации по ведению пациентов с хлоронихией. В данной статье рассматриваются этиология, патогенез, факторы риска, а также терапевтические возможности ведения данных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром зеленого ногтя, псевдомонадная хлоронихия, синдром Голдмана – Фокса, *Pseudomonas aeruginosa*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Green nail syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa* (literature review)

A. V. Tamrazova¹, A. B. Yakovlev¹, P. I. Fedina²

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

Green nail syndrome is a bacterial nail disease caused by *Pseudomonas aeruginosa*, which is characterized by discoloration of the nail plate, onycholysis and proximal paronychia. Despite the prevalence of the pathology and the increase in incidence, today there are no clinical recommendations for the management of patients with chloronychia. This article discusses the etiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options for managing these patients.

KEYWORDS: green nail syndrome, chloronychia, Goldman-Fox syndrome, *Pseudomonas aeruginosa*.

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

Введение

Синдром зеленого ногтя (хлоронихия, синдром Голдмана – Фокса) – это инфекционное заболевание ногтей, которое характеризуется окрашиванием ногтевой пластины в зеленый цвет [1].

Впервые стойкую зеленоватую пигментацию ногтевой пластины описали Голдман и Фокс (L. Goldman, H. Fox, 1944), которые связали данное изменение с размножением синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) [2]. В России поражение ногтей синегнойной палочкой было описано А. М. Ариевичом и З. Г. Степанищевой (1974).

Бактериальные инфекции ногтей могут быть вызваны *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, а также *P. aeruginosa* [3]. Несмотря на то что синегнойная палочка является наиболее распространенным возбудителем бактериальных инфекций ногтевых пластин, на сегодняшний день отсутствуют какие-либо отечественные или зарубежные рекомендации по ведению пациентов с данной патологией.

Этиология и патогенез

Синегнойная палочка (*P. aeruginosa*) является грамотрицательной аэробной палочковидной бактерией, принадлежащей семейству *Pseudomonadaceae*, которая распространена в природе, обитает в воде и почве, на растениях и животных [4]. Для человека *P. aeruginosa* – это условно патогенный микроорганизм, который иногда можно обнаружить у здоровых людей в составе микрофлоры кишечника, а также на коже и слизистых оболочках [5]. При этом синегнойная палочка может вызывать заболевания у людей с ослабленным иммунитетом, при длительном нахождении в стационаре или повреждении анатомических барьеров, а также является причиной до 15–20 % всех госпитальных инфекций [6]. Оптимальная температура роста бактерии – 37 и 42 °C, однако *P. aeruginosa* способна расти в широком диапазоне температур (от 6 до 45 °C) [7]. Характерной особенностью синегнойной палочки служит продукция сине-зеленого пигмента пиоцианина, который окрашивает ногтевые пластины, перевязочный материал, питательные среды, что является патогномоничным при-



Рисунок 1. Зеленое окрашивание пораженной ногтевой пластинки при ПХО.



Рисунок 2. Зелено-черное окрашивание ногтя: поражение синегнойной палочкой и протеем.

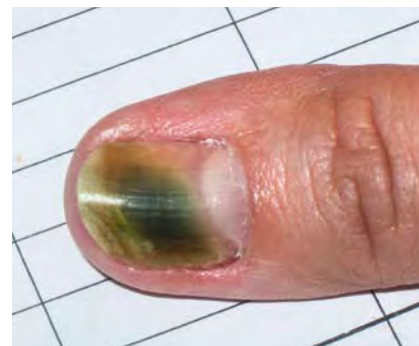


Рисунок 3. Черное пятно (*P. mirabilis*) в центре зеленого окрашивания (*P. aeruginosa*). Фото А. Б. Яковлева.

знаком псевдомонадной хлоронихии (ПХО) – окрашивания пораженной ногтевой пластинки в насыщенно зеленый цвет [8]. Также некоторые штаммы *Pseudomonas* выделяют пиовердин – люминофор, который светится зеленым светом в лучах лампы Вуда (360 нм) [9].

Патогенный профиль *P. aeruginosa* обусловлен разнообразным арсеналом факторов вирулентности и детерминант устойчивости к антибиотикам, которые обеспечивают превосходную метаболическую гибкость и способность адаптироваться к множеству условий, включая иммунный ответ хозяина [10]. Прочные биопленки, которые продуцируются синегнойной палочкой, обладают высокой устойчивостью к антибактериальным препаратам и дезинфицирующим средствам. Также *P. aeruginosa* продуцирует ферменты, которые инактивируют β-лактамы антибактериальные препараты, такие как пенициллин, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы [10].

P. aeruginosa не является частью нормальной микрофлоры кожи человека, поэтому инфекции интактного ногтя, вызванные *P. aeruginosa*, встречаются весьма редко [11]. Факторами, предрасполагающими к развитию синдрома зеленого ногтя, являются онихолизис, онихотилломания, микротравмы ногтевого валика, хроническая паронихия, постоянное воздействие воды, мыла или моющих средств, а также сопутствующие заболевания, такие как псориаз ногтей [12].

Псориаз, онихомикоз, контактные дерматиты, прием лекарственных средств, эндокринные нарушения и травмы приводят к образованию онихолизиса, вслед за которым при воздействии теплой и влажной среды идет присоединение вторичной инфекции, вызванной синегнойной палочкой. ПХО часто встречается у домохозяек, парикмахеров, посудомойщиков, пекарей и медицинского персонала. На сегодняшний день наиболее актуальным фактором риска стало использование при маникюре гель-лака [13]. Гель-лак – это покрытие, которое затвердевает на ногтевой пластине при помощи ультрафиолета и снять с ногтя которое возможно только при механической (фрезой) или химической обработке. Механическая обработка может приводить к микротравмам ногтевой пластины, которые впоследствии становятся входными воротами для инфекции. Более того, укрепление ногтей при помощи

геля, а также искусственное создание длины приводят к увеличению площади свободного края ногтевой пластины, под которой может скапливаться вода.

Во время пандемии COVID-19 распространению синегнойной онихии способствовало активное использование перчаток из латекса, которое приводило к гипергидрозу, локальному повышению температуры и влажности [8].

Клиническая картина

Синдром зеленого ногтя, вызванный *P. aeruginosa*, описан как устойчивая триада симптомов: окрашивание ногтевой пластины в зеленый цвет (рис. 1), проксимальная паронихия и онихолизис [2, 8]. Зеленый оттенок может варьировать от сине-зеленого, зелено-коричневого до зелено-желтого. Изменения могут наблюдаться как на кистях, так и стопах, как правило поражены один или два ногтя. Степень поражения ногтевых пластин зависит от длительности заболевания. Возможно развитие проксимальной паронихии, характеризующейся эритемой и болезненностью в области заднего ногтевого валика. При длительном течении заболевания может развиваться онихолизис – отслаивание ногтевой пластинки от дистального края. Часто встречается обратная ситуация, когда уже существующий онихолизис, возникший в результате других заболеваний кожи или травм, осложняется присоединением синегнойной инфекции.

Как мы уже отмечали выше, пораженный ноготь имеет насыщенно зеленое окрашивание. Но при этом довольно часто можно наблюдать в середине зеленого пятна на ногте пятно черное, как правило, овальной формы с более или менее четкими границами (рис. 2, 3). Это колония другой бактерии – протей (*Proteus mirabilis*), в союзе с которым *P. aeruginosa* колонизирует онихолитическую полость.

Диагностика

Дифференциальный диагноз ПХО проводят с онихомикозами, травматическим онихолизисом, псориазом ногтей и меланонихией [14]. Важными анамнестическими данными при диагностике хлоронихии являются частый контакт с водой (домашний или связанный с профессией), недавний отдых в жарких странах, частое покрытие ногтевых пластин гель-лаком, сопутствующие заболевания и травмы ногтевых пластин [12].



Рисунок 4. Результат обработки онихолитической полости: полностью удален зеленый сектор.

При осмотре ногтевых пластин с помощью лампы Вуда будет выявлена зеленая флуоресценция за счет пиовердина. При бактериоскопическом исследовании с окрашиванием по Граму в поле зрения выявляются грамтрицательные палочки, не имеющие определенного расположения.

Окончательный диагноз выставляется на основании бактериологического исследования – посева содержимого соскоба с ногтевой пластины или из онихоли-

тической полости, при котором на среде с цетримидным агаром *P. aeruginosa* продуцирует пиоцианин – сине-зеленый экзопигмент на колониях с характерным фруктовым запахом [15]. Однако, учитывая длительность исследования (от 7 дней), рекомендуется начинать терапию при клиническом установлении диагноза. Помимо бактериологического исследования, пациентам с изменениями ногтевых пластин рекомендуется проведение микроскопического исследования на патогенную грибковую флору для исключения конинфекции дерматофитами (дерматомицеты) и грибами рода *Candida*, которая встречается у пациентов с хлоронихией [16]. Тотальное зеленое окрашивание, но с грязно серым оттенком, можно наблюдать при онихомикозе, вызванном недерматомицетными плесневыми грибами (*Penicillium*, *Scytalidium*, *Acremonium*).

Тактика ведения пациентов с синдромом зеленого ногтя

Лечение ПХО представляет непростую задачу ввиду отсутствия клинических рекомендаций по ведению таких пациентов как в отечественной, так и зарубежной литературе, высокой резистентности бактерии к широкому перечню антибактериальных препаратов и отсутствия специализированных лекарственных форм для лечения бактериальной инфекции ногтевых пластин.

Первым этапом лечения ПХО является удаление пораженной части ногтевой пластины для улучшения проникновения и биодоступности местных препаратов, исключения попадания и скопления влаги под свободным краем ногтя, а также для непосредственного уменьшения очага инфекции. Обработка ногтевых пластин может быть как механическим путем (маникюрная или подологическая обработка), так и химическим. Мочевина в концентрации 30–40% является кератолитиком и при нанесении приводит к размягчению и отделению пораженной части ногтевой пластины [17].

Обработка ногтевой пластины должна проводиться регулярно, свободные края ногтевой пластины всегда спиливаются (рис. 4). Как правило, полного удаления ногтевой пластинки не требуется, а выполняется лишь резекция ее

в пределах онихолитического сектора, поскольку даже после эрадикации *P. aeruginosa* ногтевая пластинка «не прирастет» обратно к ногтевому ложу.

Вторым этапом лечения является применение антибактериальных препаратов. При поражении 1–2 ногтей применяются наружные средства в форме растворов. Учитывая отсутствие специализированных средств для ногтей, на сегодняшний день возможно применение капель для глаз ципрофлоксацин 0,3 %-ные капли для глаз два раза в сутки 2–3 месяца (до отрастания здоровой ногтевой пластины), тобрамицин 0,3 %-ные капли для глаз два раза в сутки до отрастания здоровой ногтевой пластины [8, 18]. Также в зарубежной литературе описывалось успешное применение сульфадиазина или сульфатиазола серебра, бацитрацина и полимиксина, несмотря на то что данные препараты в форме раствора в нашей стране не встречаются, их можно использовать в качестве крема и мази для обработки ногтевых валиков [19]. Полимиксин с середины 1960-х годов зарекомендовал себя как один из самых активных препаратов для эрадикации синегнойной палочки.

При распространенной инфекции ногтевых пластин (поражение более двух ногтей) возможно системное использование ципрофлоксацина перорально по 500 мг в день в течение 3 недель [14]. Антибиотик из группы аминогликозидов амикацин является классическим средством для системной терапии синегнойной инфекции – по 250–1000 мг в сутки внутримышечно, в комбинации с ципрофлоксацином при тяжелом течении.

После секторальной резекции ногтевой пластины можно использовать повязки с гентамициновой мазью со сменой раз в сутки до появления первых признаков отрастания ногтя.

В части случаев наши пациенты отказываются от немедленной резекции онихолитического сектора в силу различных причин – от профессиональной необходимости (актриса) до боязни, что ноготь после резекции таким и останется. В таких случаях можно рекомендовать промывания онихолитической полости раствором диоксида в концентрации 0,5 % или 1,0 %. Этот раствор предназначен для промывания крупных полостей в хирургической практике (плевральная полость, полости абсцессов и т. п.) Мы имеем опыт промывания 0,5 %-ным раствором диоксида онихолитических полостей. После выполненной процедуры каплю раствора можно оставить в полости под ногтем, заклеив его с боков бактерицидным пластырем. Данная процедура не требует серьезного мониторинга функции почек, как это бывает необходимо при промывании диоксидом больших полостей! Процедуры выполняются ежедневно длительно в течение 3–4 недель либо до момента, когда пациент наконец сочтет возможным выполнить секторальную резекцию пораженного ногтя.

Высокий риск присоединения грибковой инфекции на поврежденную ногтевую пластинку диктует, в дополнение к антибактериальной терапии, назначение местных противогрибковых препаратов в виде растворов или лаков на весь курс лечения [20].

Качество жизни и альтернативы коррекции косметического дефекта

Особую трудность в терапии ПХО и других поражений ногтевых пластин на кистях представляет выраженный и плохо скрывающийся косметический дефект. Большинство пациентов в нашей практике, которые сталкиваются с синдромом зеленого ногтя псевдомонадной этиологии, — женщины, значительное число которых регулярно используют покрытие гель-лаком с целью сохранения безупречного внешнего вида кистей. Таких пациенток длительное лечение ногтевых пластин, наличие на них дефектов и изменений, а главное — отсутствие какой-либо возможности замаскировать проблему в течение нескольких месяцев (полное отрастание ногтевой пластины на кистях происходит за 3,0–3,5 месяца) приводит в ужас. Мастера маникюрных салонов сообщают о категорическом отказе идти на лечение около 20% женщин с изменением ногтевых пластин. Как правило, такие клиенты требуют покрытия ногтей гель-лаком, а при отказе ищут другого мастера, который согласится на это.

Подобный подход требует поиска безопасных для лечения методов камуфляжа ногтей. Таким компромиссным вариантом может стать использование накладных ногтей на силиконовом или резиновом клее, который, с одной стороны, менее устойчив к механическому воздействию, а с другой — позволяет в течение дня маскировать пораженные ногтевые пластины, не травмируя их. Клей следует наносить на непораженную проксимальную часть ногтевой пластины. Важно объяснить пациенту, что нанесение долговременного покрытия (гель-лака) категорически запрещено во время лечения ввиду невозможности поступления лекарственных средств, обработки ногтевой пластины и контроля за эффективностью терапии и течением заболевания.

Выводы

Синдром псевдомонадного зеленого ногтя, или псевдомонадной хлоронихии (ПХО), является распространенной инфекционной патологией ногтевой пластины. Повышенная резистентность *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам, длительность терапии, отсутствие единых стандартов лечения и специализированных лекарственных форм, а также значительное снижение качества жизни пациентов за счет выраженного косметического дефекта создают предпосылки к поиску эффективного

средства лечения и профилактики псевдомонадной хлоронихии. Требуется дальнейшее изучение и проведение клинических исследований эффективных методов терапии синдрома зеленого ногтя псевдомонадной этиологии.

Список литературы / References

- Chiriac A., Brezinski P., Foia L., Marincu I. Chloronychia: Green nail syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa* in elderly persons. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 265–267. Published 2015 Jan 14. DOI: 10.2147/cia.s75525.
- Goldman L., Fox H. Greenish pigmentation of the nail plates from bacillus pyocyaneus infection. *AMA Arch Dermatol Syphilol*. 1944; 68: 136–7.
- Iorizzo M., Pasch M. C. Bacterial and Viral Infections of the Nail Unit. *Dermatol Clin*. 2021; 39 (2): 245–253. DOI: 10.1016/j.det.2020.12.001.
- Jurado-Martín I., Sainz-Mejías M., McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 18; 22 (6): 3128. DOI: 10.3390/ijms22063128. PMID: 33803907; PMCID: PMC8003266.
- Mulcahy L.R., Isabella V.M., Lewis K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. *Microb Ecol*. 2014 Jul; 68 (1): 1–12. DOI: 10.1007/s00248-013-0297-x. Epub 2013 Oct 6. PMID: 24096885; PMCID: PMC3977026.
- Miyoshi-Akiyama T., Tada T., Ohmagari N., et al. Emergence and Spread of Epidemic Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Genome Biol Evol*. 2017; 9 (12): 3238–3245. DOI: 10.1093/gbe/evx243.
- Hoyland-Kroghsbo N.M., Muñoz K.A., Bassler B.L. Temperature, by Controlling Growth Rate, Regulates CRISPR-Cas Activity in *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio*. 2018; 9 (6): e02184–18. Published 2018 Nov 13. DOI: 10.1128/mBio.02184–18.
- Schwartz R.A., Reynoso-Vasquez N., Kapila R. Chloronychia: The Goldman-Fox Syndrome – Implications for Patients and Healthcare Workers. *Indian J Dermatol*. 2020; 65 (1): 1–4. DOI: 10.4103/ijdr.IJD_277_19.
- Reis J., Cunha Velho G. Visual Dermatology: Using Wood's Lamp to Detect Early Infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Cutan Med Surg*. 2020; 24 (3): 308. DOI: 10.1177/1203475420915442.
- Pang Z., Raudonis R., Glick B.R., Lin T.J., Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019; 37 (1): 177–192. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.
- Spernovasilis N., Psychogiou M., Poulakou G. Skin manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2021; 34 (2): 72–79. DOI: 10.1097/qco.0000000000000717.
- Geizhals S., Lipner S.R. Retrospective Case Series on Risk Factors, Diagnosis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Nail Infections. *Am J Clin Dermatol*. 2020; 21 (2): 297–302. DOI: 10.1007/s40257-019-00476-0.
- Hur K., Cho S. Chloronychia caused by *Pseudomonas oryzae* infection. *JAAD Case Rep*. 2020; 6 (9): 918–920. Published 2020 Jul 31. DOI: 10.1016/j.jadcr.2020.07.040.
- Romaszkiewicz A., Stawińska M., Sobjanek M., Nowicki R. J. Nail dermoscopy (onychocopy) is useful in diagnosis and treatment follow-up of the nail mixed infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018; 35 (3): 327–329. DOI: 10.5114/ada.2018.76232.
- Reyes E.A., Bale M.J., Cannon W.H., Matsen J.M. Identification of *Pseudomonas aeruginosa* by pyocyanin production on Tech agar. *J Clin Microbiol*. 1981; 13 (3): 456–458. DOI: 10.1128/jcm.13.3.456–458.1981.
- Yang Y.S., Ahn J.J., Shin M.K., Lee M.H. *Fusarium solani* onychomycosis of the thumb nail coincided with *Pseudomonas aeruginosa*: report of two cases. *Mycoses*. 2011; 54 (2): 168–171. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2009.01788.x
- Dars S., Banwell H.A., Matricciani L. The use of urea for the treatment of onychomycosis: A systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2019; 12:22. Published 2019 Apr 11. DOI: 10.1186/s13047-019-0332-3.
- Bae Y., Lee G.M., Sim J.H., Lee S., Lee S.Y., Park Y.L. Green nail syndrome treated with the application of tobramycin eye drop. *Ann Dermatol*. 2014; 26 (4): 514–516. DOI: 10.5021/ad.2014.26.4.514.
- de Almeida H.L. Jr, Duquia R.P., de Castro L.A., Rocha N.M. Scanning electron microscopy of the green nail. *Int J Dermatol*. 2010; 49 (8): 962–963. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.04251.x.
- Nenoff P., Paasch U., Handrick W. Infektionen an Finger- und Zehennägeln durch Pilze und Bakterien [Infections of finger and toe nails due to fungi and bacteria]. *Hautarzt*. 2014; 65 (4): 337–348. DOI: 10.1007/s00105-013-2704-0.

Статья поступила / Received 07.09.23

Получена после рецензирования / Revised 17.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Тамразова Анаит Вардановна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: anaittamrazova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4672-697x

Яковлев Алексей Борисович, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: ale64080530@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7073-9511

Федина Полина Игоревна, студент VI курса². E-mail: polina.fedina@mail.ru. ORCID: 0009-0004-8255-7706

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

²ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Тамразова Анаит Вардановна. E-mail: anaittamrazova@gmail.com

Для цитирования: Тамразова А.В., Яковлев А.Б., Федина П.И. Синдром зеленого ногтя, вызванный *Pseudomonas aeruginosa* (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2023; (24): 90–93. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-90-93>

About authors

Tamrazova Anait V., postgraduate student of Dept of Dermatology and Cosmetology¹. E-mail: anaittamrazova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4672-697x

Yakovlev Aleksey B., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatology and Cosmetology¹. E-mail: ale64080530@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7073-9511

Fedina Polina I., 6th year student². E-mail: polina.fedina@mail.ru. ORCID: 0009-0004-8255-7706

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Tamrazova Anait V. E-mail: anaittamrazova@gmail.com

For citation: Tamrazova A.V., Yakovlev A.B., Fedina P.I. Green nail syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa* [literature review]. *Medical alphabet*. 2023; (24): 90–93. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-90-93>

Обоснование включения психокоррекционных методов в комплексную программу медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, в условиях санаторно-курортной организации

М. С. Петрова

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

РЕЗЮМЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 как сама по себе, так и ограничительные мероприятия, связанные с пандемией (длительная изоляция, соблюдение санитарно-эпидемиологических ограничений и пр.), оказывают выраженное негативное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов. В статье приводятся результаты исследования исходного психологического состояния пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, обосновывается применение различных психокоррекционных методов в условиях пребывания пациентов в санаторно-курортной организации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: реабилитация, психокоррекционные методы, COVID-19, санаторно-курортная организация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Substantiation for inclusion of psychocorrective methods in comprehensive program of medical rehabilitation of patients who have suffered COVID-19 in conditions of sanatorium-resort organization

M. S. Petrova

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

The new coronavirus infection COVID-19 both by itself and restrictive measures related to the pandemic (prolonged isolation, compliance with sanitary and epidemiological restrictions, etc.) have a pronounced negative impact on the psycho-emotional state of patients. The article presents the results of a study of the initial psychological state of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19, justifies the use of various psychocorrective methods in the conditions of patients' stay in a sanatorium-resort organization.

KEYWORDS: rehabilitation, psychocorrective methods, COVID-19, sanatorium-resort organization.

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

Введение

Любую пандемию, в том числе пандемию COVID-19, необходимо рассматривать с точки зрения негативного влияния на психоэмоциональное состояние каждого члена общества. Особенно это проявляется у людей, непосредственно столкнувшихся с вирусом [1]. У людей ситуативно включаются стереотипичные защитные механизмы в ответ на кризисную ситуацию. Ведущим повреждающим фактором для психики является фактор «невидимой угрозы», или «невидимый» стресс. Психологический стресс от неконтролируемого события приводит к развитию стресс-зависимых заболеваний.

Отношение к болезни и лечению в широком смысле рассматривается как один из ключевых факторов саморегуляции в ситуации болезни в психосоматике и психологии здоровья [2].

Медицинское сообщество столкнулось с рядом проблем – осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19, одним из которых является постковидный синдром, который в значительной мере влияет на качество жизни и работоспособность. Это делает постковидный синдром социально-значимым заболеванием и требует динамического наблюдения за больными и разработки реабилитационных программ [3].

Внимание к проблемам психологического состояния и психического здоровья, понимание и решение психосоциальных проблем, возникающих вследствие распространения инфекции и широких карантинных мероприятий, по мнению экспертов ВОЗ, можно рассматривать как ключ к прекращению передачи инфекции и снижению риска ее долгосрочных последствий. Таким образом, своевременное диагностирование и коррекция негатив-

ных эмоциональных реакций и психических расстройств у широкого круга населения играют существенную роль в улучшении качества жизни и снижении риска заражения и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [4].

На этапе медицинской реабилитации в условиях санаторно-курортной организации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, важно своевременно определить тип психической дисфункции с помощью шкалы самооценки и других методов психодиагностики и при наличии такой возможности привлечь к работе с пациентом психолога [5].

Материал и методы исследования

В данном исследовании проанализированы данные 231 человека, прошедшего обследование на диспансерном этапе после перенесенного COVID-19 в поликлинических учреждениях Управления делами Президента Российской Федерации и направленного на медицинскую реабилитацию в санаторно-курортные организации с преобладанием респираторного и сердечно-сосудистого синдромов.

Результаты исследования и их обсуждение

Состав исследуемой группы по гендерному признаку: 113 мужчин (средний возраст – $55,42 \pm 28,11$ года), 118 женщин (средний возраст $59,18 \pm 31,87$ года).

Все пациенты были обследованы с использованием бланковых и классических психодиагностических методик «Самочувствие», «Активность», «Настроение», теста Спилберга – Ханина, беседы с проведением ассоциативной пробы, наблюдения. Данный набор методик позволил комплексно обследовать психоэмоциональную и когнитивную сферы пациентов.

В таблице приведены данные средних значений исследуемых показателей психоэмоционального состояния у пациентов в зависимости от пола.

При анализе полученных данных выявлено отсутствие статистически значимых различий в исходных оценках показателей психологического состояния у мужчин и женщин. Однако обращает на себя внимание, что в обеих группах все исследуемые показатели находятся на нижней границе среднего уровня значений и ниже. Так, в группе мужчин самые низкие значения отмечались по показателю «Активность» и составили $3,88 \pm 0,92$ балла, в то же время для группы характерен высокий уровень ситуативной тревожности – $46,81 \pm 6,10$ балла. В группе женщин

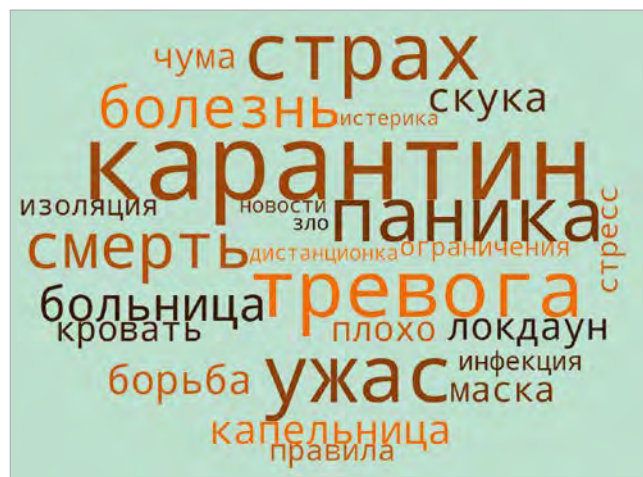


Рисунок. Облако тегов понятия «Ковид» у пациентов, принимавших участие в исследовании (без учета пола и возраста).

при нормальных значениях показателя «Активность» ($4,54 \pm 1,18$) выявлены значительно сниженные показатели «Самочувствия» и «Настроения» ($4,06 \pm 0,85$ и $3,94 \pm 0,56$ балла соответственно). Уровень «Ситуативной тревожности» составил $44,99 \pm 4,45$ балла.

При анализе данных ассоциативной пробы со словом «Ковид» пациенты чаще всего называли такие слова, как «карантин», «тревога», «страх», «смерть», «ужас» и «паника». Наглядное представление полученных данных приведено на рисунке. Данный подход позволил выявить устойчивую отрицательную коннотацию понятия «Ковид», которая отображает отрицательный эмоциональный фон через оценочные оттенки высказывания людей.

В беседах с пациентами выявлено, что пережитый опыт болезни, как стрессового события, влияет на поведенческие установки личности и тем самым затрагивает все сферы его деятельности. В качестве стрессовых факторов более чем 70 % участников исследования указали на страх заражения, длительное лечение, долгое выздоровление, карантин, скуку, малое количество социальных контактов, разноречивую информацию и финансовые потери.

Также пациенты указывали на учащение конфликтов в семье (супруги, родители, дети), возрос интерес к экономическому положению (страх потери работы и снижения заработной платы), появился страх одиночества. После госпитализации 46,90 % отмечали зависимость от медицинского персонала и родственников; 22,61 % указывали на то, что стали навязчиво поддерживать чистоту и возросла

Таблица 1
Значения показателей психодиагностических методик, использованных в исследовании (в баллах, $M \pm SD$)

Показатель	Референсные значения, баллов			Полученные значения, баллов	
	Низкий уровень	Средний уровень	Высокий уровень	Мужчины, $n = 113$	Женщины, $n = 118$
Самочувствие	3,9 и ниже	4,0–5,0	5,0 и больше	$4,11 \pm 1,20$	$4,06 \pm 0,85$
Активность	3,9 и ниже	4,0–5,0	5,0 и больше	$3,88 \pm 0,92$	$4,54 \pm 1,18$
Настроение	3,9 и ниже	4,0–5,0	5,0 и больше	$4,03 \pm 0,79$	$3,94 \pm 0,56$
Ситуативная тревожность	до 30	31–44	45 и больше	$46,81 \pm 6,10$	$44,99 \pm 4,45$
Личностная тревожность	до 30	31–44	45 и больше	$31,23 \pm 10,66$	$32,81 \pm 12,74$

потребность в мытье рук; 9,24% заметили преувеличение опасности повторного заражения и снижение уверенности в эффективности лечения.

Заключение

Личностные факторы определяют спектр моделей поведения, влияющих на физическое и психическое здоровье. На поведенческие модели влияют субъективная оценка степени риска, доверие к врачам и уверенность в эффективности лечения, устойчивые социальные и моральные модели у пациента. Вероятность быстрого выздоровления положительно коррелирует с удовлетворением важных для конкретного человека потребностей, устойчивой внутренней мотивацией в отношении выздоровления, наличием адекватных копинг-стратегий и поддержкой близких.

Учитывая, что в рамках житейского опыта у пациентов уже сформировано отношение к болезни, осмысленное на когнитивном и эмоциональном уровнях при проведении психокоррекционной работы, мы предлагаем учитывать отечественную модель внутренней картины болезни, предложенную Р. А. Лурией, В. В. Николаевым и А. Ш. Тхостовым и типы отношения к болезни Л. И. Вассермана. Методы когнитивно-поведенческой терапии, которая доказала эффективность при излишней эмоциональности, повышенной тревожности и страхах, помогут осознать неконструктивные паттерны в поведенческих реакциях, изменить иррациональные мысли на рациональные, уйти от стереотипности мышления. Более того, эти методы не являются глубинными и рекомендованы для краткосрочной терапии. Также эффективность доказали такие направления арт-терапии, как изотерапия, имаготерапия, кинотерапия и библиотерапия. В деятельности психолога в условиях санаторно-курортной организации возможна работа с пациентами с помощью модульных ресурсных трансов как методов, напрямую влияющих на оптимизацию психоэмоционального состояния и восстановление ресурсов; методы просты для понимания их сути и правил использования. Этим навыком можно будет пользоваться самостоятельно в дальнейшем.

Помимо работы с пациентами, мы рекомендуем проведение психообразовательных лекций для медицинского персонала. Необходимо формировать комплаентность у пациентов путем совместного планирования лечения, обсуждения целей, задач, методов, сроков, возможных ограничений. Конфликт целей врача и пациента предполагает либо отказ пациента от лечения, либо неудовлетворенность

пациента лечением даже в случае положительной динамики. Необходимо акцентировать деятельность медицинского персонала на создании отношений с пациентом, основанных на адекватной информации и взаимном доверии, на мотивации самого пациента к большей активности и участию в процессе реабилитации, тем самым формируя у него чувство собственной ответственности за свое здоровье. Такой подход обеспечивает доступность и постоянство обратной связи от пациента, и весь реабилитационный процесс выступает как командная работа медицинских работников, пациента и его близких, приводит к изменению у пациента поведенческих паттернов, которые необходимы для реабилитации (отказ от курения, диета, физические нагрузки и т. п.)

Таким образом, основываясь на том, что у всех пациентов, вошедших в настоящее исследование, на данном этапе выявлены низкие значения показателей, характеризующих психоэмоциональное состояние (независимо от пола и возраста), подтверждается целесообразность и необходимость включения психокоррекционных методов в комплексные программы медицинской реабилитации в санаторно-курортной организации.

Список литературы / References

1. Макарова И. Ю., Кириченко О. В. Особенности психоэмоционального состояния пациентов, перенесших COVID-19, на этапе реабилитации в условиях санатория. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021. Т. 98. № 3–2 С. 120.
Makarova I. Yu., Kirichenko O. V. Features of the psycho-emotional state of patients who have suffered COVID-19 at the stage of rehabilitation in a sanatorium. Issues of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture. 2021. Vol. 98. No. 3–2 P. 120.
2. Бойко О. М., Медведева Т. И., Ениколопов С. Н. [и др.] Психологическое состояние людей в период пандемии COVID-19 и мишени психологической работы. Психологические исследования. 2020. Т. 13, № 70. С. 1.
Boyko O. M., Medvedeva T. I., Enikolopov S. N. [et al.] The psychological state of people during the COVID-19 pandemic and the targets of psychological work. Psychological research. 2020. Vol. 13, No. 70. P. 1.
3. Хасанова Д. Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. Хасанова Д. Р., Житкова Ю. В., Васкаева Г. Р. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. № 13 (3). С. 93–98. DOI: 10/14412/2074-2711-2021-3-93-98.
Khasanova D. R. Post-Covid syndrome: A review of knowledge about pathogenesis, neuropsychiatric manifestations and treatment prospects. Khasanova D. R., Zhitkova Yu. V., Vaskaeva G. R. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021. No. 13 (3). Pp. 93–98. DOI: 10/14412/2074-2711-2021-3-93-98.
4. Незнанов Н. Г., Самушица М. А., Мазо Г. Э., Титова В. В., Васильева А. В. [и др.]; Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации. М., 2021. 110 с.
Neznanov N. G., Samushiya M. A., Mazo G. E., Titova V. V., Vasilyeva A. V. [and etc.]; Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation. M., 2021. 110 p.
5. COVID-19: профилактика и реабилитация. Под ред. акад. В. И. Стародубова. М.: Наука. 2020. 160 с. ISBN 978–5–02–040518–9.
COVID-19: Prevention and rehabilitation. Ed. acad. V. I. Starodubova. M.: Science. 2020. 160 p. ISBN 978–5–02–040518–9.

Статья поступила / Received 07.09.23
Получена после рецензирования / Revised 17.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторе

Петрова Мария Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики. ORCID: 0000-0002-9702-5487

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

Для переписки: E-mail: galchonok-m@yandex.ru

About author

Petrova Maria S., PhD Med, associate professor at Dept of Physical and Rehabilitation Medicine with a course in Clinical Psychology and Pedagogy. ORCID: 0000-0002-9702-5487

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: galchonok-m@yandex.ru

Для цитирования: Петрова М. С. Обоснование включения психокоррекционных методов в комплексную программу медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID 19, в условиях санаторно-курортной организации. Медицинский алфавит. 2023; (24): 94–96. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-94-96>

For citation: Petrova M. S. Substantiation for inclusion of psychocorrective methods in comprehensive program of medical rehabilitation of patients who have suffered COVID 19 in conditions of sanatorium-resort organization. Medical alphabet. 2023; (24): 94–96. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-94-96>



Анализ динамики развития профессионально значимых качеств в ходе спортивной деятельности на примере дзюдоистов мужского и женского пола

А. А. Василькова, С. Е. Назарян, А. С. Решкович

Центр спортивной медицины и реабилитации ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявление гендерных отличий в особенностях динамики развития профессионально значимых навыков в ходе спортивной деятельности.

Результаты. Дзюдоисты-мужчины демонстрируют большую скорость и точность собственных движений, а также быстрее совершенствуют данный навык, чем дзюдоистки. Также выявлено, что развитие способности к антиципации движений соперника протекает медленнее (за год значение показателя в группе мужчин улучшилось в 1,59 раза; $p < 0,05$), чем развитие точности восприятия собственных движений, которое заметно уже спустя полгода занятий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психология спортсменов, психодиагностика в спорте, сенсомоторная координация, антиципация движений и времени, технико-тактическая подготовка спортсменов, гендерные отличия в развитии профессионально важных качеств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данное исследование является инициативным.

Analysis of dynamics of professionally significant qualities development during athletic activities in case of male and female judoists

A. A. Vasilkova, S. E. Nazaryan, A. S. Reshkovich

Sports Medicine and Rehabilitation Centre of the State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A. I. Burnazyan, Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose of the study. To identify gender differences in the dynamics of the development of professionally significant skills during sports activities.

Results. Male judoists demonstrate greater speed and accuracy of their own movements, and also improve this skill faster than female judoists. It was also revealed that the development of the ability to anticipate the opponent's movements proceeds more slowly (over the year, the value of the indicator in the group of men improved by 1.59 times, $p < 0.05$) than the development of the accuracy of perception of their own movements, which is noticeable after six months of training.

KEYWORDS: psychology of athletes, psychodiagnostics in sports, sensorimotor coordination, anticipation of movement and time, technical and tactical training of athletes, gender differences in the development of professionally important qualities.

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

Funding. This research was initiative one.

Введение

Дзюдо представляет собой такой вид боевого искусства, в котором для победы первостепенную роль играют не столько силовые показатели борца, сколько его мастерство владения техникой борьбы. Именно умение быстро и точно анализировать соревновательную ситуацию, особенности ведения боя соперником и собственные возможности являются необходимым для правильной оценки эффективности применения того или иного приема и выбора наиболее подходящего момента для его реализации [1–4]. Навык ориентирования в пространстве и времени имеет особое значение в дзюдо. Важна не только высокая скорость реакции на движения соперника, но и развитая способность их предвосхищать с целью эффективного проведения наиболее подходящих в конкретной ситуации приемов и контрприемов [5, 6].

С течением времени в ходе регулярных тренировок и соревнований дзюдоист совершенствует свои физические и технико-тактические способности, обучаясь заранее определять движение соперника, его возможные ошибки и то, как можно этим воспользоваться, быстро и эффективно совершив неожиданные для соперника действия [1, 5, 7]. В этом отношении особый интерес представляют изменения показателей скорости и точности реагирования спортсмена в той или иной ситуации с течением времени.

В последнее время активно обсуждается вопрос о существенной роли половых различий в стратегии профессионального развития спортсменов [8–13]. Отмечается необходимость пересмотра системы подготовки женщин и разработки методологии подготовки, которая учитывала бы особенности пропорций тела женщин, их физио-

Таблица 1
Характеристики выборки

Временной интервал между тестированиями	Всего, <i>n</i>	Мужчины, <i>n</i>	Женщины, <i>n</i>	Средний возраст на момент первичного тестирования, лет	
				Мужчины	Женщины
Полгода	100	52	48	20,77 ± 3,79	21,98 ± 3,69
1 год	71	31	40	23,03 ± 4,67	20,88 ± 2,93
2 года	12	-	12	-	19,92 ± 4,31

Таблица 2
Отобранные показатели теста 2Hand и их значение

Показатель	Описание
Средняя продолжительность, с	Отражает скорость движений, способность испытуемого воспринимать информацию о местоположении стимула, соотносить со свойствами траектории (простая, сложная) и выполнять соответствующие мелкомоторные действия
Средняя продолжительность ошибок, с	Наряду с точностью мелкомоторных действий отражают также точность обработки информации
Процент продолжительности ошибок, %	
Осложнение координации, у.е.	Отражает способность к осуществлению мелких скоординированных движений. Осложнение координации определяется соотношением времени для преодоления одинаковой по длине траектории с координацией движения и без нее

логии и психофизиологии [14]. Таким образом, особого внимания требуют исследования, посвященные выявлению различий в развитии профессионально значимых качеств между группами спортсменов мужского и женского пола.

В статье представлен анализ развития профессионально важных качеств в таком ациклическом, скоростно-силовом виде спортивных единоборств, как дзюдо.

Целью данного ретроспективного исследования являлось выявление гендерных отличий в особенностях динамики развития профессионально значимых навыков в ходе спортивной деятельности.

Методы и организация исследования

Данное ретроспективное исследование было проведено с применением метода продольных срезов посредством анализа базы данных, сформированной в рамках программы углубленного медицинского обследования (УМО) спортсменов-дзюдоистов, проходящих психологическое тестирование в отделении ФМБЦ имени А. И. Бурназяна ФМБА России. Все участники исследования имеют спортивные звания и разряды не ниже кандидата в мастера спорта России. Продолжительность исследования составила 2 года – с 2020 по 2022 год.

В исследовании приняли участие 182 спортсмена-дзюдоиста, которые были разделены на три группы в зависимости от временного интервала между первым и повторным тестированием: у 100 спортсменов интервал составил полгода, у 71 человека – 1 год, у 12 человек – 2 года.

Характеристики выборки, представленной в каждой группе, отражены в *таблице 1*.

Критерии включения: спортсмены-дзюдоисты, про-

ходящие УМО, с адекватной реакцией на тестирование, находящиеся в ясном сознании и достаточном уровне бодрствования для усвоения и выполнения инструкций при проведении исследования; отсутствие когнитивных и других нарушений, препятствующих пониманию поставленных исследователем задач.

Критерии невключения: неадекватная реакция на исследование; демонстрация отсутствия мотивации к выполнению тестирования.

Критерии исключения: отсутствие мотивации к выполнению тестирования.

С целью оценки психомоторных реакций спортсмена психологическое обследование включало применение следующих методик аппаратно-программного комплекса Schuhfried (Schuhfried, Австрия):

- «Двухручная координация» (2Hand). Тест позволяет оценить сенсомоторную координацию между глазами и руками, а также скорость и точность координации мелких движений, воспроизводимых обеими руками [15];
- «Прогнозирование времени и движения» (ZBA). Тест позволяет проанализировать не только способность спортсмена к оценке пространственных отношений между объектами, но и точность восприятия временных характеристик их перемещений и взаимодействий [16]. Данный тест также направлен на оценку способности предугадывать движения, однако, в отличие от 2Hand, его цель состоит в оценке скорости и траектории движения объекта во внешней среде, а не движений самого спортсмена.

В рамках данного исследования были отобраны следующие показатели теста 2Hand (*табл. 2*).

В рамках данного исследования были рассмотрены значения такого показателя теста ZBA, как «Среднее значение отклонения времени» (с), который отражает точность оценки скорости движущегося стимула [16].

В используемых методиках исследования основное значение имеет непрерывное соотношение зрительной информации с подходящей моторной реакцией, что, в частности, позволяет оценить и способность к антиципации движений.

В качестве методов математической статистики был применен критерий Вилкоксона ($p < 0,05$) для оценки различий внутри связанных групп и U-критерий Манна – Уитни ($p < 0,05$) для оценки различий между независимыми группами. Для выявления корреляционных связей между показателями был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена ($p < 0,05$). Статистический анализ проводили при помощи программного пакета Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе анализа результатов тестирования группы спортсменов, прошедших обследование два раза с интервалом в полгода, были обнаружены статистически значимые изменения значений показателей тестов у дзюдоистов обоих полов.

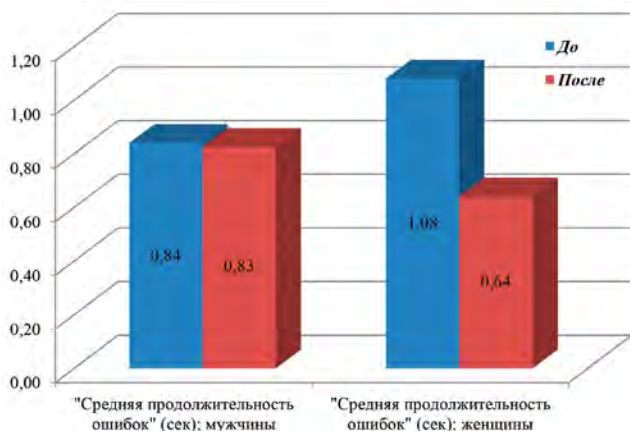


Рисунок 1. Различия внутри групп спортсменов мужского и женского пола по результатам теста 2Hand, полученным в первоначальном тестировании (до) и спустя полгода (после).
Примечание: на диаграмме указаны медианные значения (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$).

Согласно полученным данным (рис. 1), у дзюдоистов как мужского, так и женского пола отмечается положительная динамика в результатах теста 2Hand в ходе повторного тестирования спустя полгода. При этом для женщин характерно снижение значения показателя «Средняя продолжительность ошибок» в среднем на 0,44 с, тогда как у мужчин эта разница менее выражена: результат улучшен в среднем на 0,01 с.

Опираясь на полученные данные, можно сказать, что в силу определенных причин женщинам, в отличие от мужчин, удастся уже за полгода тренировок значительно улучшить навык выполнения точных координированных действий. Подобный результат может свидетельствовать о разнонаправленности влияний тренировочного процесса на развитие тех или иных профессиональных навыков дзюдоистов мужского и женского пола.

Кроме того, при анализе значений таких показателей теста 2Hand, как «Осложнение координации» и «Процент продолжительности ошибок», были также обнаружены значимые отличия (рис. 2): спустя полгода спортсмены-мужчины показали увеличение значения по показателю «Осложнение координации» в среднем на 0,36 у.е. У женщин же значимо снизилось значение показателя «Процент продолжительности ошибок» — отмечается улучшение результата примерно в 1,7 раза до значения 3,41 %.

На основании проанализированных данных, полученных в группе с полугодовым интервалом тестирования, можно сделать вывод об эффективности тренировочного процесса за такой промежуток времени, как у дзюдоистов мужского, так и женского пола: отмечается развитие точности оценки пространственных и силовых параметров движений, что также способствует, в частности, повышению скорости обнаружения ошибок и их коррекции.

В ходе анализа результатов тестирования спортсменов, прошедших обследование два раза с интервалом в год, были обнаружены статистически значимые различия по результатам теста 2Hand между спортсменами мужского и женского пола (табл. 3).

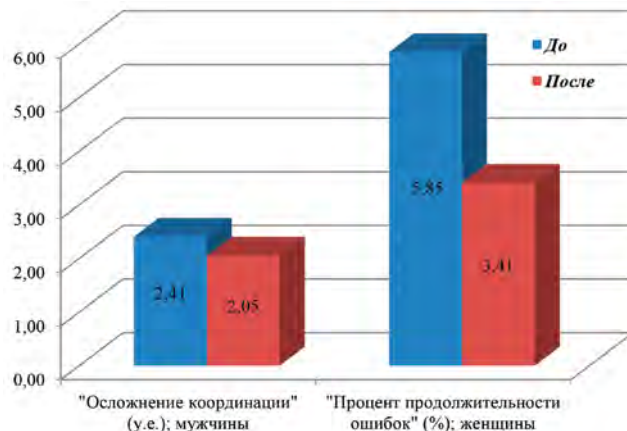


Рисунок 2. Различия внутри групп спортсменов мужского и женского пола по результатам теста 2Hand, оцененным в первоначальном тестировании (до) и спустя полгода (после).
Примечание: на диаграмме указаны медианные значения (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что мужчины выполняют тест 2Hand в среднем на 5,2 с быстрее женщин. Спустя год тренировок также отмечается, что значение по показателю «Средняя продолжительность ошибок» у женщин более чем в два раза превышает значения по данному показателю в группе дзюдоистов мужского пола.

Подобная динамика результатов выполнения тестов может говорить о том, что в женском дзюдо целесообразно уделять больше внимания развитию точности выполнения технико-тактических приемов, а также скорости их распознавания и коррекции в зависимости от конкретной ситуации. Исходя из результатов исследования, спустя год тренировок значимые различия по скорости выполнения скоординированных действий между группами спортсменов обоих полов нивелируются, что может говорить об эффективности развития скорости реакции в ходе тренировочного процесса в женском дзюдо.

Кроме того, обнаруженная нами умеренная взаимосвязь низких значений показателя «Средняя продолжительность

Таблица 3
Различия между группами спортсменов мужского и женского пола по результатам теста 2Hand, полученным в первоначальном тестировании (до) и спустя год (после)

Показатель теста 2Hand	В группе мужчин, $n = 31$	В группе женщин, $n = 40$
Средняя продолжительность, с (до)	22,33	27,50
Средняя продолжительность ошибок, с (после)	0,40	0,88

Примечание: указаны медианные значения (критерий U Манна – Уитни, $p < 0,05$).

Таблица 4
Корреляционная связи между значениями показателей теста 2Hand и возрастом

Показатели	Значение коэффициента корреляции
Возраст и «Средняя продолжительность ошибок», с	-0,34

Примечание: коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p < 0,05$.

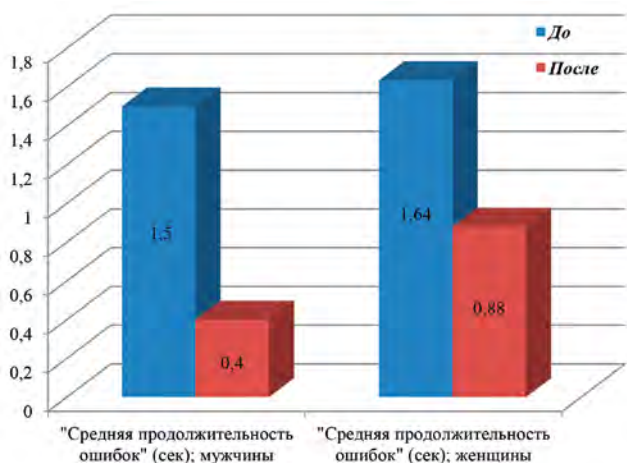


Рисунок 3. Различия внутри групп спортсменов мужского и женского пола по результатам теста 2Hand, оцененным в первоначальном тестировании (до) и спустя год (после).

Примечание: на диаграмме указаны медианные значения (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$)

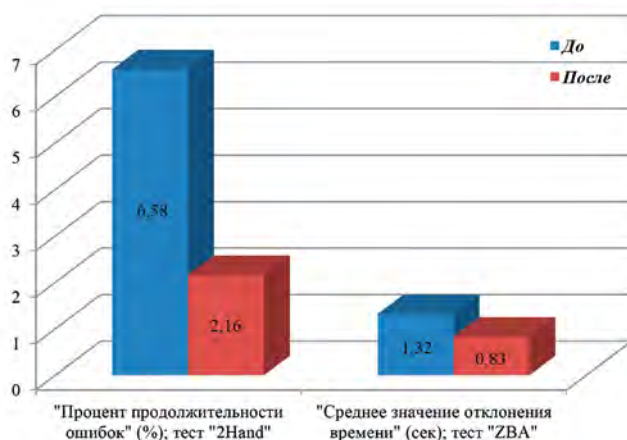


Рисунок 4. Различия внутри группы спортсменов мужского пола по результатам тестов 2Hand и ZBA, полученных в первоначальном тестировании (до) и спустя год (после).

Примечание: на диаграмме указаны медианные значения (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$)

Таблица 5
Различия в группе спортсменов-мужчин по результатам теста ZBA, полученным в первоначальном тестировании (18 лет) и повторном – спустя год (19 лет)

Показатели теста ZBA	18 лет	19 лет
Средняя продолжительность, с	29,19	19,76
Средняя продолжительность ошибок, с	1,13	0,70

Примечание: указаны медианные значения ($n = 16$; критерий Вилкоксона, $p < 0,05$).

ошибок» с повышением возраста спортсменок на год (табл. 4) свидетельствует о наличии положительной динамики в точности выполнения теста 2Hand.

Таким образом, тенденция к улучшению точности выполнения сложнокоординированных действий отмечается у женщин-дзюдоисток уже за год тренировок.

Стоит отметить, что развитие точности координированных действий отмечается в обеих группах спортсменов (рис. 3).

Так, спустя год тренировок в группе спортсменов-мужчин отмечается снижение значения по показателю «Средняя продолжительность ошибок» в среднем на 1,1 с, тогда как у спортсменок эта динамика менее выражена – в среднем значение по данному показателю снижено на 0,76 с.

Полученные данные также могут свидетельствовать о наличии определенных причин, лимитирующих развитие точности координированных действий и скорости распознавания и коррекции ошибочных движений у спортсменок женского пола по сравнению со спортсменами-мужчинами.

Исследование также выявило значимые отличия в группе спортсменов-мужчин между средними значениями по показателям тестов 2Hand и ZBA спустя год тренировок (рис. 4). Так, значение показателя «Процент продолжительности ошибок» теста 2Hand снизилось приблизительно в три раза, а значение показателя «Среднее значение отклонения времени» в тесте ZBA уменьшилось на 0,49 с.

Таким образом, спустя год тренировок в группе спортсменов мужского пола отмечается значительное улучшение точности не только при выполнении координированных действий, но также при восприятии скорости движения других объектов. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что способность точно воспринимать параметры движения объектов во внешней среде развивается медленнее и требует более длительного периода тренировок, чем развитие точности восприятия собственных движений, которое заметно уже спустя полгода занятий (рис. 2).

В ходе исследования была выявлена положительная динамика в результатах теста 2Hand среди мужчин за год тренировок (табл. 5). Так, в 19-летние спортсмены, по сравнению с прошлогодними результатами, не только демонстрируют снижение значения показателя «Средняя продолжительность» в среднем на 9,43 с, но также снижение значения по показателю «Средняя продолжительность ошибок» примерно на 0,43 с.

В этом случае полученные нами результаты могут свидетельствовать об эффективности влияния тренировочного процесса на развитие профессионально значимых умений и навыков и даже позволяют прогнозировать примерную степень их улучшения.

Отслеживание дальнейшего прогресса в развитии профессионально важных качеств у спортсменов 18 лет представляет собой важную задачу, поскольку достижение совершеннолетия означает переход во взрослую категорию на соревнованиях, где требования, предъявляемые к уровню мастерства спортсмена, значительно возрастают. Учитывая ситуацию, выявленная положительная динамика лишь по некоторым показателям тестов может представлять особый интерес в отношении разработки и коррекции планов тренировочных мероприятий с целью повышения эффективности их влияния не только на скорость и точность выполнения спортсменами координированных действий, но и на развитие антиципации движений соперника или спарринг-партнера.

Что касается более длительных периодов наблюдения, то в рамках данного исследования был проведен анализ динамики результатов теста 2Hand среди спортсменов женского пола (рис. 5).

За 2 года тренировок у дзюдоисток отмечается снижение значения по показателю «Средняя продолжительность ошибок» в 4,75 раза – с 2,0 с до менее чем 0,5 с, при этом значение показателя «Средняя продолжительность ошибок» сократилось в среднем в 4,6 раза – до 1,61 %.

Полученные результаты отражают существенное улучшение точности и скорости коррекции ошибочных движений у дзюдоисток за 2 года тренировок.

Заключение

В результате проведенного исследования была достигнута поставленная цель, выявлены гендерные отличия в особенностях динамики развития профессионально значимых навыков в ходе спортивной деятельности. Приведенный выше анализ данных дает достаточные основания утверждать, что уже за полгода тренировок спортсмены демонстрируют положительную динамику в развитии профессионально важных умений и навыков, продолжая совершенствовать их и в дальнейшем. В свою очередь, это позволяет предметно отслеживать ход профессионального развития каждого спортсмена и при необходимости корректировать его тренировочный план с целью достижения высоких спортивных результатов за короткое время.

В ходе исследования были выявлены значимые различия между спортсменами мужского и женского пола по уровню развития способности выполнять задачи, требующие высокий уровень навыка координированных движений: мужчины не только демонстрируют большую скорость и точность собственных движений, но и значительно быстрее совершенствуют данный навык, в отличие от спортсменок женского пола. Причины, лимитирующие более эффективное развитие у дзюдоисток профессионально значимых умений и навыков, по сравнению со спортсменами-мужчинами, предположительно, заключаются в их психофизиологических особенностях, что требует проведения дополнительных исследований в данной области.

Кроме того, исходя из полученных результатов, развитие способности точно воспринимать параметры движения объектов во внешней среде и предвосхищать их дальнейшее перемещение протекает медленнее, чем развитие точности восприятия собственных движений, которое заметно уже спустя полгода занятий. Подобный результат стоит учитывать при построении планов тренировочных занятий и разработке методов подачи учебного материала с целью более быстрого и эффективного усвоения профессионально значимых умений и навыков.

Вклад авторов

С.Е. Назарян – общее руководство, дизайн исследования, написание текста статьи.

А.А. Василькова – дизайн исследования, поиск и обработка литературы, обработка данных, написание текста статьи.

А.С. Решкович – проведение исследования.

Список литературы / References

1. Акопян А.О. Реакции антиципации в боксе и дзюдо. А.О. Акопян, Л.А. Кулагина, С.И. Телюк. Вестник спортивной науки. 2018. № 5. С. 7–10. Akopyan A.O. Anticipation reactions in boxing and judo. A.O. Akopyan, L.A. Kulagina, S.I. Teluk. Bulletin of Sports Science. 2018. No. 5. Pp. 7–10. (in Russ.)

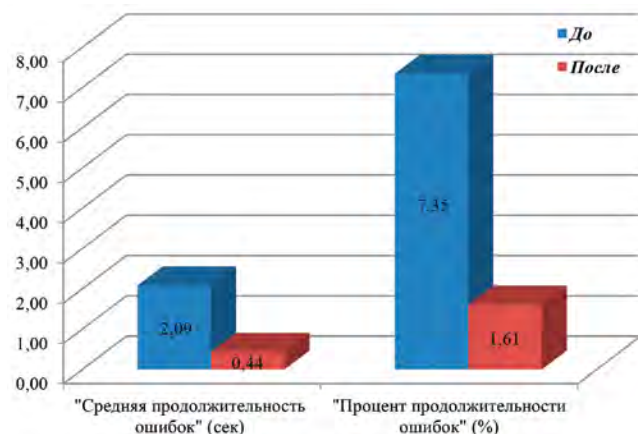


Рисунок 5. Различия внутри группы спортсменок женского пола по результатам теста 2Hand, оцененным при первоначальном тестировании (до) и спустя 2 года (после).

Примечание: на диаграмме указаны медианные значения (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$).

2. Самойлов А.С., Рылова Н.В., Кожокару А.Б. [и др]. Нарушение циркадных ритмов у спортсменов и возможности коррекции. Практическая медицина. 2021. № 19 (1). С. 62–65. Disturbance of circadian rhythms in athletes and possibilities of correction. Samoilov A.S., Rylova N.V., Kozhokaru A.B. [et al.]. Practical Medicine. 2021. No. 19 (1). Pp. 62–65. (in Russ.)
3. Пустовойт В.И. Скрининг диагностики психоэмоционального состояния спортсменов, экстремальных видов спорта, методом электроэнцефалографии. В.И. Пустовойт. Современные вопросы биомедицины. 2022. Т. 6. № 1. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_01_30. Pustovoyt V.I. Screening diagnostics of the psycho-emotional state of athletes, extreme sports, using electroencephalography. IN AND. Pustovoyt. Modern Issues of Biomedicine. 2022. Vol. 6. No. 1. (in Russ) DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_01_30.
4. В.И. Пустовойт, А.С. Самойлов, С.Е. Назарян, Р.А. Евсеев. Электроэнцефалографические особенности спектральных характеристик психоэмоционального состояния спортсменов, экстремальных видов спорта. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2020. Т. 155. № 1. С. 58–65. Electroencephalographic features of the spectral characteristics of the psycho-emotional state of athletes, extreme sports. V.I. Pustovoyt, A.S. Samoilov, S.E. Nazaryan, R.A. Evseev. Physiotherapy and Sports Medicine. 2020. Vol. 155. No. 1. P. 58–65. (in Russ.)
5. Погребной А.И. Современные мировые тенденции в спортивной подготовке дзюдоистов (обзор зарубежной литературы). Погребной А.И., Комлев И.О. Физическая культура, спорт – наука и практика. 2018. № 3. С. 107–113. Pogrebnoy A.I., Komlev I.O. Modern world trends in sports training of judoists (the review of foreign literature). Physical Education, Sport – Science and Practice, 2018, No. 2. Pp. 107–113. (in Russ.)
6. Пустовойт В.И., Балакин Е.И., Максютнов Н.Ф. [и др]. Изменение функционального состояния спортсменов экстремальных видов спорта в ответ на экстремный стресс. Человек. Спорт. Медицина. 2022. № 22 (S2). С. 22–29. Pustovoyt V.I., Balakin E.I., Maksjutov N.F., Murtazin A.A., Samoylov A.S. Change in the functional status of extreme athletes in response to adverse environmental conditions. Human. Sport. Medicine, 2022, No. 22 (S2). Pp. 22–29. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm22s203.
7. Пустовойт В.И., Назарян С.Е., Адоева Е.Я. [и др]. Пилотное исследование по оценке эффективности психокоррирующих методов с использованием ЭЭГ-тренинга и очков виртуальной реальности у спортсменов, участвующих в экстремальных видах спорта. Спортивная медицина: наука и практика. 2021. Т. 11. № 2. С. 67–75. DOI:10.47529/2223-2524.2021.2.8. Pustovoyt V.I., Nazaryan S.E., Adoeva E.Y., Klyuchnikov M.S., Kirichenko N.A., Samoilov A.S. Pilot study on the evaluation of the effectiveness of psychocorrection methods that include EEG-training and VR headset in athletes involved in extreme kinds of sports. Sports medicine: Research and Practice, 2021, No. 11 (2). Pp. 67–75. (in Russ.)
8. Момунова М.К.М. Изменение правил соревнований и динамика развития технико-тактических действий в женском дзюдо. М.К.М. Момунова, Ишмухамедов А.А. Вестник физической культуры и спорта. 2018. № 3 (22). С. 100–103. Mominova M.K., Ishmukhamedov A.A. Change of competition rules and dynamics of development of technical and tactical in women's judo. Bulletin of Physical Culture and Sport, 2018, No. 3 (22). Pp. 100–103. (in Russ.)
9. Петрова В.В., Назарян С.Е., Киш А.А. [и др]. Анализ существующих методов оценки психологического состояния спортсмена для выявления наиболее информативных показателей, влияющих на его результативность. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017. № 9. С. 43–56. Petrova V.V., Nazaryan S.E., Kish A.A., Orlova N.Z., Prudnikov I.A. Analysis of estimation methods the psychological state of athletes, indicators and impact on effectiveness. Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 2017, No. 9. Pp. 43–56. (in Russ.)
10. А.С. Самойлов, С.Е. Назарян, П.А. Фомкин, Е.В. Королев. Оценка информативности и прогностической значимости психофизиологических и психологических методик в спорте высших достижений. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017. № 5 (6). С. 62–66. Samoylov A.S., Nazaryan S.E., Fomkin P.A., Korolev A.D. Evaluation of informativity and predictive significance of psychophysiological and psychological methods in sports of higher achievements. Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 2017, No. 5 (6). Pp. 62–66. (in Russ.)

11. Самойлов А.С. Стресс в экстремальной профессиональной деятельности: монография. А.С. Самойлов, Р.В. Никонов, В.И. Пустовойт. Москва: ФГБУ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, 2022. 84 с. ISBN 978-5-93064-200-1. Samoilov A.S. Stress in extreme professional activity: Monograph. A.S. Samoilov, R.V. Nikonov, V.I. Pustovoyt. Moscow: State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, 2022. Pp. 84. ISBN 978-5-93064-200-1.
12. Самойлов А.С., Ключников М.С., Федин А.Б. [и др.]. Медицинский скрининг в массовом спорте. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2019. № 1 (149). С. 21–26. Samoilov A.S., Kluchnikov M.S., Fedin A.B., Nazaryan S.E., Pustovoyt V.I. Medical screening in mass sports. Exercise Therapy and Sports Medicine, 2019, No. 1 (149). Pp. 21–26. (in Russ)
13. Назарян С.Е., Пустовойт В.И., Ключников М.С. [и др.]. Вариативность сердечного ритма как основной метод оценки функционального состояния организма спортсменов, принимающих участие в экстремальных видах спорта. Современные вопросы биомедицины. 2021. Т. 5. № 2. С. 54–70. Pustovoyt V.I., Kluchnikov M.S., Nazaryan S.E., Eroyan I.A., Samoilov A.S. Heart rate variability as the main method of assessing the functional state of athletes participating in extreme sports. Modern Issues of Biomedicine, 2021, vol. 5, No. 2. Pp. 54–70. (in Russ)
14. Фандюшина И.А. Особенности женского организма и занятия дзюдо. И.А. Фандюшина, Е.С. Щеткина, Н.П. Беккулова. Научно-методическая работа в образовательной организации. 2017. № 1 (1). С. 128–130. Fandushina I.A., Shchetkina E.S., Bekkulova N.P. Peculiarities of a female organism and judo classes. Scientific and methodological work in an educational organization, 2017, No. 1 (1). Pp. 128–130. (in Russ)
15. Руководство: двуручная координация. Краткое обозначение 2Hand. Версия 33 – Редакция 2. Медлинг. Schuhfried GmbH. 2015. С. 1–26. Guidance: Bimanual coordination. Short designation 2Hand. Version 33 – Revision 2. Medling. Schuhfried GmbH. 2015. Pp. 1–26.
16. Нойвирт В. Инструкция: прогнозирование времени и движения. Краткое обозначение – ПВД. Версия 31. Медлинг. Schuhfried GmbH. 2011. С. 1–27. Neuwirth V. Instruction: Forecasting time and movement. Short designation – PVD. Version 31. Medling. Schuhfried GmbH. 2011. Pp. 1–27.

Статья поступила / Received 07.09.23
Получена после рецензирования / Revised 17.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Назарян Светлана Евгеньевна, к.псих.н, зав. отделением спортивной психологии центра спортивной медицины и реабилитации. E-mail: sveta-nazaryan@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6199-872X

Василькова Анастасия Александровна, медицинский психолог центра спортивной медицины и реабилитации. E-mail: vasilkova.tasia@yandex.ru. ORCID: 0009-0006-2406-9936

Решкович Артем Сергеевич, медицинский психолог центра спортивной медицины и реабилитации. E-mail: aartums@ya.ru. ORCID: 0009-0001-7700-0661

Центр спортивной медицины и реабилитации ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Автор для переписки: Анастасия Александровна Василькова. E-mail: vasilkova.tasia@yandex.ru

Для цитирования: Василькова А.А., Назарян С.Е., Решкович А.С. Анализ динамики развития профессионально значимых качеств в ходе спортивной деятельности на примере дзюдоистов мужского и женского пола. Медицинский алфавит. 2023; (24): 97–102. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-97-102>

About authors

Nazaryan Svetlana E., Ph D. Psycho Sci, head of Sports Psychology Dept of Sports Medicine and Rehabilitation Centre. E-mail: sveta-nazaryan@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6199-872X

Vasilkova Anastasia A., medical psychologist of Sports Medicine and Rehabilitation Centre. E-mail: vasilkova.tasia@yandex.ru. ORCID: 0009-0006-2406-9936

Reshkovich Artem S., medical psychologist of Sports Medicine and Rehabilitation Centre. E-mail: aartums@ya.ru. ORCID: 0009-0001-7700-0661

Sports Medicine and Rehabilitation Centre of the State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

Corresponding author: Vasilkova Anastasia A. E-mail: vasilkova.tasia@yandex.ru

For citation: Vasilkova A.A., Nazaryan S.E., Reshkovich A.S. Analysis of dynamics of professionally significant qualities development during athletic activities in case of male and female judoists. Medical alphabet. 2023; (24): 97–102. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-97-102>



Подписка на журнал
2023 год



Медицинский
алфавит