

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 9 / 2024

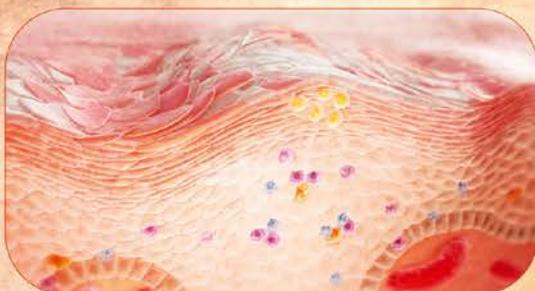


DERMATOLOGY

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

ДЕРМАТОЛОГИЯ (1)



Кожные
и венерические
болезни
Косметология



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

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

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 Синецка

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

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

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

Журнал включен в перечень ВАК (IIQ).

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.

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами редакции. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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» индексы 014824, 014400, 014161, 014355, 014160

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 20.04.2024

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2024

Содержание

- 7 **Возможности коррекции раннего поседения и инволютивных изменений волос**
Е. А. Шапохина, А. В. Топская, Л. С. Круглова
- 12 **Обзор современных методов лечения витилиго**
Е. В. Баженова, М. С. Круглова
- 16 **Телогеновое выпадение волос (литературный обзор)**
А. Р. Ереико, Н. В. Грязева, С. Р. Майрансаева
- 19 **Эффективность натакимаба у пациентов с псориазом и длительностью заболевания до 1 года: реализация стратегии раннего назначения генно-инженерной биологической терапии**
Л. С. Круглова, Н. О. Переверзина, Н. С. Руднева
- 25 **«Пламенеющий скальп»: актуальность, место в клинической систематике, подходы к терапии**
А. Н. Львов, А. Д. Левина, А. А. Скандарян
- 31 **Влияние экспозом-факторов на течение акне**
Н. В. Грязева, А. В. Безбородова, В. Э. Казарян, М. С. Круглова
- 37 **Эффективность современных методов оценки тяжести течения гнездной алопеции**
Е. В. Матушевская
- 41 **Анализ распространенности зуда и его характеристик у пациентов с акне**
А. Н. Львов, Е. Е. Сидоренко, О. А. Сидоренко
- 46 **Особенности течения заболевания, качества жизни и цитокинового профиля у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и коморбидной депрессией**
Н. А. Горлова, Ю. В. Шеренговская, Д. А. Равлюк, Д. В. Прохоров, М. Б. Испирьян
- 51 **Опыт лечения многоочаговой формы гнездной алопеции у ребенка ингибиторами Jak-киназа**
А. М. Догов
- 55 **Использование показателя роста для возраста (HAZ) для прогнозирования белково-энергетической недостаточности у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом с применением методов машинного обучения**
О. С. Орлова
- 61 **Современные подходы к терапии акне: обзор клинических рекомендаций и разбор клинических случаев**
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева
- 66 **Сравнительная характеристика эффективности лекарственных препаратов для лечения гнездной алопеции в детском возрасте**
Н. Н. Мурашкин, А. М. Догов
- 69 **Оценка уровня тревоги и депрессии, влияние комбинированной терапии на тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с розацеа**
А. В. Соколова, Г. Р. Филочкина
- 73 **Ретиноид четвертого поколения трифаротен в терапии акне: первый опыт применения в реальной клинической практике**
Л. С. Круглова, С. Р. Майрансаева, Н. В. Грязева
- 80 **Лазерные технологии в лечении пациентов с сочетанием подтипов розацеа: сравнительные данные**
А. Л. Родина, Ю. И. Матушевская, Г. В. Софинская
- 83 **Осложнения после липосакции: современное состояние проблемы (обзор литературы)**
Л. А. Майтесян
- 87 **Эффективность и безопасность нитевой имплантологии в отдаленный период времени: данные патоморфологического исследования**
Д. Н. Серов, М. С. Круглова
- 91 **Интенсивный импульсный свет как перспективный метод коррекции ретикулярного варикоза и телеангиэктазий: от патогенетической обусловленности до выраженного клинического результата**
Д. В. Демидион, Д. А. Корякин
- 95 **Опыт применения лазера с целью коррекции периорбитальных и височных вен**
А. Н. Попова, Н. В. Грязева, А. Г. Стенько
- 97 **Микробом кожи и атопический дерматит (Резолюция Совета Экспертов)**
Л. С. Круглова, А. Н. Львов, Е. Р. Аравийская, А. Л. Бакулев, М. М. Кохан, Е. В. Матушевская, Н. Н. Мурашкин, О. Ю. Олисова, В. А. Охлопков, А. В. Самцов, И. О. Смирнова, Е. В. Соколовский, О. Б. Тамразова
- 102 **Динамика показателей эпидермального барьера и биомеханических показателей кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения липидовосстанавливающего крема с содержанием биотического комплекса**
Д. В. Заславский, А. В. Тазанов, А. В. Молочков, Е. Д. Заславская, Ю. Б. Бельнюкова, К. А. Климова, Д. В. Козлова

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (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),
- 3.1.12 Анестезиология и реаниматология (медицинские науки),
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),

- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

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

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



Journal's Website

www.med-alpha.net.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

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

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor of Medical Sciences (habil.), Professor

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 (IIQ).

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.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

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: 20 April 2024.

© 2024 Medical Alphabet

Contents

- 7 **The possibilities of correction of premature greying of hair and involutive hair changes**
E. A. Shatokhina, A. V. Topskaya, L. S. Kruglova
- 12 **Review of modern methods of treating vitiligo**
E. V. Bazhenova, M. S. Kruglova
- 16 **Telogen effluvium (literature review)**
A. R. Ereshko, N. V. Griazeva, S. R. Mairansaeva
- 19 **Efficacy of netakimab in patients with psoriasis and disease duration up to 1 year: implementation of a strategy for early prescription of genetic engineering biological therapy**
L. S. Kruglova, N. O. Pereverzina, N. S. Rudneva
- 26 **"Burning scalp" syndrome: relevance, place in clinical taxonomy and therapeutic approaches**
A. N. Lvov, A. D. Levina, A. A. Skandaryan
- 31 **The effect of exposure factors on acne**
N. V. Gryazeva, A. V. Bezborodova, V. E. Kazaryan, M. S. Kruglova
- 38 **Efficacy of modern methods for assessing the severity of alopecia areata**
E. V. Matushevskaya
- 41 **Itch prevalence analysis and its characteristics among acne patients**
A. N. Lvov, E. E. Sidorenko, O. A. Sidorenko
- 46 **Features of the course of the disease, quality of life and cytokine profile in patients with psoriasis vulgaris in the stationary stage and comorbid depression**
N. A. Gorlova, Yu. V. Sherengovskaya, D. A. Ravlyuk, D. V. Prokhorov, M. B. Ispiryan
- 51 **Experience in treating multifocal alopecia areata in a child with Jak kinase inhibitors**
A. M. Dogov
- 55 **Using the Height-for-Age Z-score (HAZ) to predict protein-energy malnutrition in patients with congenital epidermolysis bullosa through the application of machine learning methods**
O. S. Orlova
- 61 **Modern approaches to acne therapy: review of clinical recommendations and analysis of clinical cases**
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva
- 66 **Comparative characteristics of the effectiveness of drugs for the treatment of alopecia areata in childhood**
N. N. Murashkin, A. M. Dogov
- 70 **Assessment of the mental status of patients with rosacea**
A. V. Sokolova, G. R. Fimochkina
- 73 **Trifarotene, a retinoid of the fourth generation, in the treatment of acne: the first experience of use in a real clinical practice**
L. S. Kruglova, S. R. Mayransaeva, N. V. Gryazeva
- 80 **Laser technologies in the treatment of patients with a combination of rosacea subtypes: comparative data**
A. L. Rodina, Yu. I. Matushevskaya, G. V. Sofinskaya
- 83 **Complications after liposuction: current state of the problem (literature review)**
L. A. Maytesyan
- 87 **Efficiency and safety of thread implantology in the long term: data from a pathomorphological study**
D. N. Serov, M. S. Kruglova
- 91 **Intense pulsed light is a promising way for telangiectasias/ reticular veins treatment: from pathogenesis to pronounced clinical outcomes**
D. V. Demidion, D. A. Koriakin
- 95 **Experience in using laser to correct periorbital and temporal veins**
A. N. Popova, N. V. Gryazeva, A. G. Stenko
- 97 **Skin microbiome and atopic dermatitis (Resolution of the Council of Experts)**
L. S. Kruglova, A. N. Lvov, E. R. Araviiskaia, A. L. Bakulev, M. M. Kokhan, E. V. Matushevskaya, N. N. Murashkin, O. Yu. Olsiova, V. A. Okhlopkov, A. V. Samitov, I. O. Smirnova, E. V. Sokolovsky, O. B. Tamrazova
- 102 **Change of epidermal barrier parameters and biomechanical parameters of the skin in children with atopic dermatitis during the use of a lipid-restoring cream containing biotic complex**
D. V. Zaslavsky, A. V. Taganov, A. V. Molochkov, E. D. Zaslavskaya, J. B. Belenkova, K. A. Klimova, D. V. Kozlova

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),
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation (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., acad. 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., acad. 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 имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

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

Сандриков Валерий Александрович, acad. 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 ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, гл. внештатный специалист-дерматовенеролог, косметолог Минздрава Тульской области, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней курса дерматовенерологии медицинского института ФГБОУ «Тульский государственный университет»

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

Стенько Анна Германовна (Москва), д.м.н., член-корр. РАЕН, проф. кафедры эстетической медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов 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!

Редакция журнала «Медицинский Алфавит» продолжает осуществлять выпуск журналов для дерматовенерологов и косметологов. В очередном номере представлены, обзоры, оригинальные статьи, методические рекомендации, клинические разборы и лекция.

Для современного врача очень важно иметь доступ к результатам многочисленных научных клинических исследований и метаанализов, возможность получать информацию о современных методах диагностики и лечения. Эти данные повышают квалификацию, помогают индивидуализировать лечение каждого пациента в соответствии с основным принципом медицины («лечить не болезнь, а больного».

Нам представилось целесообразным включение в номер обзоров литературы по таким актуальным направлениям, как противоопухолевая терапия и применение плацентарных препаратов. В качестве при-

оритетных мы рассматриваем результаты клинических исследований, оригинальные статьи по диагностике и лечению наиболее значимых заболеваний кожи, новости в области дерматоонкологии и эстетической медицине, которые отражают современную качественную клиническую практику.

Редакционная коллегия выражает надежду, что материалы, представленные в данном номере, будут полезны врачам для практической работы.

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.), prof., Russian Medical
Academy for Continuing Professional Education, First
Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov,
Central State Medical Academy of the Administrative
Department of the President of Russia (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 Dermatovenerologic Dispensary, chief freelance
specialist-dermatovenerologist, cosmetologist of the
Ministry of Health of the Tula Region, associate prof. at Dept
of Propedeutics of Internal Diseases with Dermatovenereology
Course of Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

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

Stenko A.G., DMSci (habil.), RANS corresponding member, prof.
at Dept of Aesthetic Medicine of Peoples' Friendship University of
Russia 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

Shatokhina 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

Возможности коррекции раннего поседения и инволютивных изменений волос

Е. А. Шатохина, А. В. Топская, Л. С. Круглова

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре освещены имеющиеся публикационные данные по этиопатогенезу раннего поседения, инволюции волос и методам восстановления. Раннее поседение волос определяется как поседение в возрасте до 20 лет у европеоидов, до 25 лет у азиатов и до 30 лет у африканцев. В этиопатогенезе как ведущий механизм рассматривается дисбаланс между окислительным стрессом и антиоксидантной системой, значительную роль играет генетическая предрасположенность, гормональные нарушения щитовидной железы, острый стресс; причинами также могут являться дефицит витамина B12, меди, железа. На данный момент для профилактики потери пигмента и его восстановления используется активная молекула пальмитоил тетрапептид-20. Также рассматривается эндоканнабиноидная система в волосах фолликуле, как мишень для стимуляции при восстановлении роста волос.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ахромотрихия, раннее поседение волос, пальмитоил тетрапептид-20, эндоканнабиноидная система, экстракт семян конопли.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The possibilities of correction of premature greying of hair and involutive hair changes

E. A. Shatokhina, A. V. Topskaya, L. S. Kruglova

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

SUMMARY

The review highlights the available published data on the etiopathogenesis of early graying, hair involution and restoration methods. Early graying of hair is defined as settlement before the age of 20 in Caucasians, before the age of 25 in Asians and before the age of 30 in Africans. In etiopathogenesis, an imbalance between oxidative stress and the antioxidant system is considered as the leading mechanism, a significant role is played by genetic predisposition, hormonal disorders of the thyroid gland, acute stress; the causes may also be deficiency of vitamin B12, copper, iron. Currently, the active molecule palmitoyl tetrapeptide-20 is used to prevent pigment loss and restore it. The endocannabinoid system in the hair follicle is also considered as a target for stimulation during the restoration of hair growth.

KEYWORDS: achromotrichia, premature greying of hair, palmitoyl tetrapeptide-20, endocannabinoid system, cannabis sativa seed extract.

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

Введение

Волосы как часть внешности человека, их цвет, длина, стиль играют важную роль в физическом облике и самовосприятии людей. Они служат отличным эстетическим инструментом и средством невербальной коммуникации. Поскольку поседение волос воспринимается как признак старости, раннее поседение волос может оказать негативное влияние на самооценку человека и его жизнь. Общепринято для восстановления цвета полагаться на искусственные краски для волос, они легкодоступны, но требуют частого использования и имеют свои недостатки: могут повреждать стержень волоса, вызывать контактный дерматит и т.д. [1, 2]. По данным оборота финансов мировой рынок красок для волос на 2022 год составляет 23 миллиарда долларов, а к 2028 году ожидается рост до 35 млрд [3]. Согласно расчетам аналитиков, рынок красок для волос в России на 2021 год составлял 307,2 миллиона долларов [4]. Учитывая огромный спрос на краски для волос, исследовательская деятельность и разработка средств, которые позволят предотвратить образование седины и восстановить пигментацию волос, развиваются достаточно медленно.

Поседение волос или ахромотрихия происходит при хронологическом старении, встречается в разной степени

у всех людей, независимо от пола и расы. Средний возраст начала поседения у европеоидов и азиатов около 30 лет, у африканцев – около 40 лет. Раннее поседение волос (РПВ) определяется как поседение в возрасте до 20 лет у европеоидов, до 25 лет у азиатов и до 30 лет у африканцев.

Эмпирическое правило 1965 года 50/50/50 гласит, что в возрасте 50 лет 50% населения имеют, по крайней мере, 50% седых волос [5]. В 2012 году большое популяционное исследование сообщило о гораздо меньшем проценте пораженного населения. Подсчет процента людей, у которых в возрасте 50 лет седина составляет не менее 50%, приводит к глобальному диапазону в 6–23% в зависимости от этнического и/или географического происхождения и натурального цвета волос [6].

Характеристика седых волос

Белизна волос возникает из-за оптической иллюзии, бледно-желтый кератин кажется белым из-за отражения преломления падающего света. Седые волосы более грубые и жесткие [1]. Скорость роста и толщина их значительно выше, чем пигментированных [7]. Седина сначала появляется на висках и бакенбардах у мужчин и по краю роста волос у женщин, далее распространяется на теменную область, а затем на остальную часть волосистой части головы, в последнюю очередь

затрагивая затылок. Борода и волосы на теле поражаются позже [5,8]. В случае РПВ в исследовании Daulatabad D. *et al.* замечали первые пряди седых волос в лобной и теменной областях волосистой части головы и ни в одном из случаев не было поражения бакенбардов или волос на других участках тела, что резко контрастирует с физиологическим поседением [8].

Этиопатогенез раннего поседения волос

До настоящего времени точный этиопатогенез РПВ остается не до конца известным. Роль активных форм кислорода (АФК) в поседении волос наиболее изучена. Во время фазы анагена, в волосах фолликулы происходит активный меланогенез. Это включает гидроксирование тирозина и окисление дигидроксифенилаланина до меланина, вызывая огромный накопительный окислительный стресс. Отсутствие антиоксидантного эффекта (антиоксидантных ферментов-супероксиддисмутаза, каталаза и др. и неферментативных антиоксидантных молекул – витамин Е, витамин С, глутатион, убихинон) приводит к повреждению меланоцитов, поскольку АФК представляют собой высокореактивные молекулы, которые напрямую повреждают структурные мембраны клеток, белки, липиды и ДНК. Этот дисбаланс приводит к истощению пигментации. H₂O₂-индуцированное окислительное повреждение всего волоса фолликулы, включая стержень волоса, считается одним из ключевых элементов поседения волос [9,10]. Shi *et al.* показали в своих экспериментах сниженную антиоксидантную активность в фолликулах седых волос, а именно, что экспрессия белка каталазы и активность по удалению гидроксильных радикалов сильно подавлены в непигментированных волосах фолликулах. Отсутствие антиоксидантной активности в фолликулах седых волос одновременно влияет на зрелые меланоциты волосающей луковицы и их незрелые клетки-предшественники в балдж-зоне, что приводит к их истощению [11]. Окислительный стресс может быть результатом воздействия ультрафиолетовых лучей, радиации, загрязнения окружающей среды, психоэмоционального стресса или воспалительных причин. Кроме того, экзогенный окислительный стресс показал повышенное поседение волоса фолликулов [9]. В перекрестном обсервационном исследовании Zayed A. *et al.* показали, что существует значительная корреляция между курением и РПВ. Возможным объяснением этого является прооксидантное действие курения на организм [12]. Также сообщается, что причинами развития могут являться прогероидные синдромы, такие как синдром Вернера и синдром Хатчинсона-Гилфорда, которые связаны с дефектной репарацией ДНК, следовательно, она более восприимчива к окислительному стрессу [13]. Большая роль в развитии РПВ отводится положительному семейному анамнезу, в исследовании Daulatabad D. *et al.* он был получен в 75% с одинаковой распространенностью по отцовской и материнской линиям, более чем в половине случаев 55,8% сообщили, что у них есть родственник первой степени родства, страдающий РПВ, в 25% – вторая степень родства и в 38,5% – родственник третьей степени родства. Также они заметили связь с атопической предрасположенностью [8]. Несколько исследований демонстрируют возникновение РПВ с дефицитом витамина В₁₂, сниженными уровнями меди, железа, ферритина, кальция и гормонов щитовидной железы [14–18]. Некоторые химиотерапевтические препараты

(сунитиниб, пазопаниб, иматиниб) и противомаларийный препарат (хлорохин) могут вызывать РПВ, ингибируя рецепторную тирозинкиназу c-kit. Хлорохин в высокой дозе преимущественно снижает выработку феомеланина по неизвестному механизму [19, 20, 21, 22]. Исследование Zhang B *et al.* 2020 года опубликованное в журнале Nature сообщает, что острый стресс приводит к поседению волос из-за быстрого истощения меланоцитарных стволовых клеток (МСК), поскольку это является результатом активации симпатической нервной системы, которая участвует в иннервации балдж-зоны. При стрессе активация этих нервов приводит к резкому высвобождению нейромедиатора норадреналина, стимулируя быструю пролиферацию покоящихся МСК с последующей дифференцировкой, миграцией и их истощением [23]. На молекулярном уровне изучаются различные гены и сигнальные пути, влияющие на пигментацию волос. Известно, что рецепторы костного морфогенетического белка 2 типа (Bmpr2) и активина типа 2a (Acvr2a) влияют на пигментацию волос. Сниженная активность Bmpr2 и Acvr2 в меланоцитах может вызывать РПВ у экспериментальных мышей [24]. Сигнальные пути Notch 1 и Notch 2 играют роль в поддержании пигментации волос. Рецепторы Notch 1 и Notch 2 способствуют поддержанию меланобластов и МСК и необходимы для правильной пигментации волос [25]. Было доказано, что фактор стволовых клеток SCF и его рецептор kit играют роль в меланогенезе волос [26].

Немало случаев описано медикаментозного восстановления пигментации волос, которая была либо случайным открытием, либо основной целью изучения. Препараты, влияние которых на репигментацию было зафиксировано, можно разделить на несколько групп (*табл. 1*).

Также имеется случай репигментации волос, вызванный операцией по Mohs [54]. Известно, что после ранения волоса фолликулы регенерируются *de novo* наряду с эпителизацией, однако эти волосы лишены пигмента. В исследовании Yuriguchi M. *et al.* продемонстрировали регенерацию пигментированных волос при нанесении мышам раны на стадии анагена волоса цикла. Наблюдалось значительное увеличение количества МСК в межфолликулярной коже постнатального периода 1-го анагена у 5-недельных мышей, также на этой стадии в коже наблюдалось повышение уровня Wnt7a кератиноцитов, что может направлять МСК на производство пигментированных волос в регенерирующих фолликулах [55]. Как форма повреждения, эпиляция также активирует МСК у мышей для регенерации фолликулярных и эпидермальных меланоцитов посредством индуцированной передачи сигналов эндотелином 3 / рецептором эндотелина типа В (EDN3 / EDNRB), что приводит к гиперпигментации кожи и волос [56].

Физиологическая инволюция волос

Физиологическая инволюция волос включает в себя изменения в цикле роста волос, истончение волос, изменение их физических свойств и потере пигментации. Сообщается, что продолжительность фазы анагена уменьшается, и количество волос, находящихся в фазе роста, также уменьшается [57]. К тому же количество волос на единицу фолликулы тоже сокращается с возрастом, что приводит к снижению общей плотности волос [58]. Возрастное истончение волос является результатом

Таблица 1

Медикаментозная репигментация волос

Витамины	Пантотенат кальция/Витамин B5 [27] и пара-аминобензойная кислота/ Витамин B10 [28]
Моноклональные антитела	Ниволумаб, Пембролизумаб, Атезолизумаб [29], Дупилумаб[30], Адалимумаб [31], Секукинумаб[32], Устекинумаб [33], Брентуксимаб [34]
Ингибиторы тирозинкиназы	Иматиниб[35], Нилотиниб [36], Сорафениб[37], Эрлотиниб [38]
Иммуномодулирующие	Леналидомид[39] и Талидомид [40]
Иммуносупрессивные	Циклоспорин А [41]
Гормоны щитовидной железы	Высокие дозы тироксина [42]
Аналоги простагландина F2 α	Латанопрост [43]
Ингибиторы холинэстеразы [44]	
Антагонист эстрогена	Тамоксифен [45]
Противопаркинсонический препарат	Леводопа [46]
Ноотроп	Церебролизин [47]
Ретиноиды	Ацетритин[48], Этретинит [49]
Глюкокортикостероид	Преднизолон [50]
Фуракумарин	Псорален [51]
Антимикобактериальный препарат	Клофазимин[52]
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	Каптоприл [53]

миниатюризации волосных фолликулов, которое возникает в результате истощения стволовых клеток волосного фолликула (СКВФ), и в итоге приводит к выпадению волос. Старение СКВФ связано с реакцией повреждения ДНК, что вызывает протеолиз коллагена XVII типа (COL17A1/BP180) – важной молекулы для пролонгирования функции [59]. В исследованиях говорится об изменении диаметра волос с возрастом. Диаметр волос увеличивается до максимума в возрасте от 20 до 40 лет, после чего происходит его постепенное уменьшение [60, 61]. Прочность волосного стержня пропорциональна диаметру стержня, следовательно устойчивость к ломкости также уменьшается, что приводит к большему повреждению волос. А поврежденные волосы теряют блеск, в результате усиленного рассеивания света [62]. С возрастом снижается активность сальных желез, что приводит к снижению выработки кожного сала и результатом этого является ухудшение физических свойств волос, блеска и сухость. Во всех исследованиях, представленных на сегодняшний день, снижение выработки кожного сала больше у женщин коррелирует с перименопаузой и сопутствующие им изменения гормонального баланса [63]. В некоторых исследованиях использовались методы молекулярной биологии для изучения инволютивных изменений на уровне экспрессии и трансляции генов. В одном исследовании показали, что у участников старше 50 лет имеется значительное снижение регуляции генов кератина и кератин-ассоциированных белков [64]. В другом исследовании выявили снижение экспрессии генов, участвующих в сигнальном пути Wnt, который необходим для поддержания активности дермального сосочка и контроля перехода из телогена в анаген [65].

Физиологическое поседение волос является результатом прогрессирующей потери МСК, которые локализуются в волосном фолликуле в балдж-зоне, генерируя популяцию меланоцитов в новой волосной луковице в начале анагена. Поддержание популяции МСК во время цикла волосного фолликула контролируется сигнальными механизмами TGF- β и Notch. Notch-сигнализация, препятствуя апоптозу, играет решающую роль в выживании МСК и незрелых меланобластов [66]. По мере прогрессирования старения снижается уровень антиоксидантного статуса. Несбалансированное окисление клеток и антиоксидантная способность, накопление окислительного повреждения снижают антиапоптотическую способность, что скорее связано с нарушением сигнального пути Notch МСК, и в итоге приводит к поседению волос. Внутриклеточный белковый фактор BCL2 оказывает защитное действие на старение МСК, но экспрессия BCL2 в организме постепенно снижается с возрастом, что может быть также одним из механизмов возникновения физиологического поседения волос у пожилых людей [67]. В последнее время вызывает большой интерес влияние эндоканнабиноидной системы на клеточный гомеостаз путем подавления повреждающих воспалительных реакций и усиления регенеративных процессов, в том числе клеток волосных фолликулов. Она была открыта только в 1990-х годах и состоит из двух каннабиноидных рецепторов 1 и 2 (CB1 и CB2), и содержит две молекулы-мессенджеры – анандамид (AEA) и 2-арахидонилглицерин (2-AG). Рецепторы CB1 экспрессируются в клетках волосных фолликулов. Цикл волосных фолликулов контролируется ванилоидным рецептором-1 (TRPV1), который обнаружен в кератиноцитах волосного матрикса. Исследования на мышах показали, что их активация

способствует регрессии волосных фолликулов (катагену) и апоптозу кератиноцитов волосного матрикса, замедляя удлинение стержня волоса. Экстракт семян конопли передает сигналы рецепторам TRPV1, оказывая терапевтическое воздействие через рецепторы TRPV1 за счет выраженной активации рецептора. Экстракт семян конопли является антагонистом рецептора CB1, следовательно может быть использованы для стимулирования роста волос, который вероятно оказывает свое действие через отрицательную аллостерическую модуляцию рецептора. Более недавнее исследование культивируемых клеток волосных фолликулов человека показало, что использование более низких доз экстракта приводило к удлинению стержня волоса, однако гораздо более высокие дозы привели к преждевременному вступлению в фазу катагена, вероятно, через другой рецептор, ванилоидный рецептор-4 (TRPV4), тем самым подавляя рост волос. Также было показано, что экстракт семян конопли усиливает передачу сигналов Wnt, что заставляет клетки-предшественники дифференцироваться в новые волосные фолликулы и поддерживает фазу анагена волосного цикла [68].

Восстановление пигментации и инволютивных изменений волос

На настоящий момент времени для стимуляции пигментации и уменьшения процесса поседения волос используется агонист α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ), биомиметический пептид – пальмитоил тетрапептид-20 (РTP20). Впервые о нём сообщается в исследовании 2018 года, в котором приняли участие 15 человек мужского пола с РПВ, применявшие лосьон ежедневно в дозе 3 мл в течение 3 месяцев. Almeida Scalvino S *et. al.* выявили *in vitro* и *ex vivo* способность исследуемого пептида РTP20 усиливать

Таблица 2
Активные ингредиенты лосьона EXGREY HAIR RESTORE

Активные ингредиенты	Применение
Сера	Себорегулирующее действие
Экстракт семян конопли	Стимуляция роста волос
Экстракт мака перуанской	Антиоксидантное действие
Пальмитоил тетрапептид-20 (РТР20)	Стимуляция пигментации
Лизат пропионовокислых бактерий	Противовоспалительное и восстанавливающее действие
Экстракт софоры японики	Антиоксидантное, ранозаживляющее и противовоспалительное действие

экспрессию каталазы и снижать на 30% внутриклеточный уровень H₂O₂. Кроме того, было показано, что РТР20 активирует *in vitro* и *ex vivo* процесс меланогенеза [69]. Также сообщается о случае применения лосьона с РТР20 у женщины с РПВ, которая наносила лосьон по 1 мл два раза в день, дополнительно ей были назначены пероральные добавки для волос, содержащие комбинацию биотина и пантотената кальция, один раз в день. Через 3 месяца после начала лечения у пациентки наблюдалось некоторое улучшение волос, а доза лосьона была снижена до 1 мл один раз в сутки. Через 5 месяцев пациентка достигла >90% превращения седых волос в пигментированные [70]. Для дополнительного снижения внутриклеточного уровня АФК возможно применение экстракта мака перуанской и экстракта софоры японики. Корень мака перуанской содержит компоненты с высокой питательной ценностью, такие как белки (10–18%), углеводы (59–76%), а также большое количество свободных аминокислот и значительное содержание минеральных веществ. В исследовании Shenghua Zha *et al.* тесты на антиоксидантную активность показали, что полисахариды экстракта мака перуанской продемонстрировали хорошую способность поглощать свободные радикалы гидроксила и супероксида, и скорость поглощения составила 52,9% и 85,8% соответственно [71]. В другом исследовании также сообщается, что основные активные компоненты мака перуанской такие, как эфирные масла, липиды и полисахариды продемонстрировали антиоксидантный эффект [72]. Zhang L. *et al.* в своем исследовании сообщают о значительной антиоксидантной активности экстракта софоры японики в методах удаления свободных радикалов. Кроме того, экстракт софоры японики проявлял значительную противовоспалительную активность за счет ингибирования продукции NO и TNF- α *in vitro* [73]. К тому же Aly SH *et al.* сообщают, что местное применение экстракта сафоры японики значительно увеличивает скорость заживления ран и снижение окислительного стресса в области раны. Исследование молекулярного анализа показало, что основные соединения экстракта софоры японики могут эффективно связываться с активными центрами трех белков, связанных с заживлением ран: гликогенсинтазокиназы 3- β (GSK3- β), матриксных металлопротеиназ-8 (MMP-8) и синтазы оксида азота (iNOS) [74]. Для коррекции роста волос возможно применение экстракта семян конопли, при местном применении он легко достигает волосяных фолликулов, а также не был связан с какими-либо значительными побочными эффектами. В исследование Smith GL, Satino J. 35 пациентов с андрогенетической алопецией использовали рецептуру конопляного масла для местного применения один

раз в день. В среднем через 6 месяцев наблюдалось статистически значимое увеличение волос на 93,5%. Сообщений о побочных эффектах не поступало [68].

Как пример, оптимальное сочетание активных ингредиентов косметическая лаборатория PhytoLab соединила в инновационном средстве – лосьон для восстановления натурального цвета волос EXGREY HAIR RESTORE. В основе рецептуры данного средства имеются все вышерассмотренные компоненты, которые на внутриклеточном уровне влияют как на седину волос, так активно восстанавливают обменные процессы при выпадении волос, не только профилактируя потерю цвета и ухудшения качества волос, но и возвращая волосам их природные характеристики (табл. 2).

Заключение

Раннее поседение волос и восстановление пигментации остается областью изучения, для которой необходимы масштабные исследовательские работы. Понимание механизмов, участвующих в меланогенезе волосяных фолликулов и функционировании меланоцитарных стволовых клеток, имеет важное значение для разработки потенциальных средств восстановления пигментации волос. Учитывая, что кожа является доступной частью тела, а положение волосяных фолликулов относительно поверхностное, местное лечение будет иметь большие преимущества в безопасности и эффективности. Несомненно, потеря пигмента и инволюция сально-волосяных фолликулов являются синергетическими процессами, поэтому современные средства по коррекции состояния волос должны влиять комплексно на все звенья патогенеза, быть эффективными и безопасными, что в настоящее время становится реальностью.

Список литературы / References

- Kumar AB, Shamim H, Nagaraju U. Premature Graying of Hair: Review with Updates. *Int J Trichology*. 2018 Sep-Oct;10(5):198–203. doi: 10.4103/ijt.ijt_47_18. PMID: 30607038; PMCID: PMC6290285.
- Trüeb RM. Pharmacologic interventions in aging hair. *Clin Interv Aging*. 2006;1(2):121–9. doi: 10.2147/cia.2006.1.2.121. PMID: 18044109; PMCID: PMC2695167.
- Hair Color Market Size and Growth Forecast by 2028, 2022 Jun; Report Code: TIPRE00029506. URL: <https://www.theinsightpartners.com/reports/hair-color-market>
- Анализ рынка краски для волос в России (с базой импорта-экспорта), 2022. URL: <https://drgroup.ru/2029-Analiz-rynka-sredstv-dlya-okraski-voilos-v-Rossii.html>
- Analysis of the hair dye market in Russia (with import-export base), 2022. URL: <https://drgroup.ru/2029-Analiz-rynka-sredstv-dlya-okraski-voilos-v-Rossii.html>
- Tobin DJ, Paus R. Graying: gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. *Exp Gerontol*. 2001 Jan;36(1):29–54. doi: 10.1016/S0531-5565(00)00210-2. Erratum in: *Exp Gerontol* 2001 Mar;36(3):591–2. PMID: 11162910.
- Panhard S, Lozano I, Loussouam G. Greying of the human hair: a worldwide survey, revisiting the '50' rule of thumb. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):865–73. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11095.x. PMID: 22716034.
- Choi HI, Choi GI, Kim EK, Choi YJ, Sohn KC, Lee Y, Kim CD, Yoon TJ, Sohn HJ, Han SH, Kim S, Lee JH, Lee YH. Hair greying is associated with active hair growth. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1183–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10625.x. PMID: 21916889.
- Daulatabad D, Singal A, Grover C, Chhillar N. Profile of Indian patients with premature canities. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 Mar-Apr;82(2):169–72. doi: 10.4103/0378-6323.168911. PMID: 26585843.
- Arck PC, Overall R, Spatz K, Liezman C, Handjiski B, Klapp BF, Birch-Machin MA, Peters EM. Towards a free radical theory of graying: melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. *FASEB J*. 2006 Jun;20(9):1567–9. doi: 10.1096/fj.05-4039tje. Epub 2006 May 24. PMID: 16723385.
- Trüeb RM. Oxidative stress in ageing of hair. *Int J Trichology*. 2009 Jan;1(1):6–14. doi: 10.4103/0974-7753.51923. PMID: 20805969; PMCID: PMC2929555.
- Shi Y, Luo LF, Liu XM, Zhou Q, Xu SZ, Lei TC. Premature graying as a consequence of compromised antioxidant activity in hair bulb melanocytes and their precursors. *PLoS One*. 2014 Apr 2;9(4):e93589. doi: 10.1371/journal.pone.0093589. PMID: 24695442; PMCID: PMC3973559.
- Zayed AA, Shahait AD, Ayoub MN, Yousef AM. Smokers' hair: Does smoking cause premature hair graying? *Indian Dermatol Online J*. 2013 Apr;4(2):90–2. doi: 10.4103/2229-5178.110586. PMID: 23741662; PMCID: PMC3673399.
- Dominguez-Gerpe L, Araújo-Vilar D. Prematurely aged children: molecular alterations leading to Hutchinson-Gilford progeria and Werner syndromes. *Curr Aging Sci*. 2008 Dec;1(3):202–12. doi: 10.2174/1874609810801030202. PMID: 20021393.
- Dawber RP. Infegumentary associations of pernicious anaemia. *Br J Dermatol*. 1970 Mar;82(3):221–3. doi: 10.1111/j.1365-2133.1970.tb12428.x. PMID: 5441758.
- Sonthalia S, Priya A, Tobin DJ. Demographic Characteristics and Association of Serum Vitamin B12, Ferritin and Thyroid Function with Premature Canities in Indian Patients from an Urban Skin Clinic of North India: A Retrospective Analysis of 71 Cases. *Indian J Dermatol*. 2017 May-Jun;62(3):304–308. doi: 10.4103/ijt.ijt_221_17. PMID: 28584374; PMCID: PMC5448266.
- van Beek N, Bodó E, Kromminga A, Gáspár E, Meyer K, Zmijewski MA, Slominski A, Wenzel BE, Paus R. Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4381–8. doi: 10.1210/jc.2008-0283. Epub 2008 Aug 26. PMID: 18728176.
- El-Sheikh AM, Elfar NN, Mourad HA, Hewedy ES. Relationship between Trace Elements and Premature Hair Graying. *Int J Trichology*. 2018 Nov-Dec;10(6):278–283. doi: 10.4103/ijt.ijt_8_18. PMID: 30783336; PMCID: PMC6369637.

18. Chandran S, Simon SA, George AE. A Clinical Study of Premature Canities and Its Association with Hemoglobin, Ferritin and Calcium Levels. *Indian J Dermatol*. 2022 May-Jun;67(3):216–221. doi: 10.1016/j.jid.2021.06.42. PMID: 36386090; PMCID: PMC9644779.

19. Hartmann JT, Kanz L. Sunlight and periodic hair depigmentation due to temporary c-KIT inhibition. *Arch Dermatol*. 2008 Nov;144(11):1525–6. doi: 10.1001/archderm.144.11.1525. PMID: 19015436.

20. Sideras K, Menefee ME, Burton JK, Erlichman C, Bible KC, Ivy SP. Profound hair and skin hypopigmentation in an African American woman treated with the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor pazopanib. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):e312–3. doi: 10.1200/JCO.2009.26.4432. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20516434.

21. Etienne G, Cony-Kakhoul P, Mahon FX. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):446. doi: 10.1056/NEJM200208083470614. PMID: 12167692.

22. Di Giacomo TB, Valente NY, Nico MM. Chloroquine-induced hair depigmentation. *Lupus*. 2009 Mar;18(3):264–6. doi: 10.1177/0961203308097473. PMID: 19213866.

23. Zhang B, Ma S, Rachmin I, He M, Baral P, Choi S, Gonçalves WA, Shwartz Y, Fast EM, Su Y, Zou L, Regue A, Buenrostro JD, Cunha TM, Chiu IM, Fisher DE, Hsu YC. Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells. *Nature*. 2020 Jan;577(7792):676–681. doi: 10.1038/s41586-020-1935-3. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31969699; PMCID: PMC7184936.

24. Han R, Beppu H, Lee YK, Georgopoulos K, Larue L, Li E, Weiner L, Brissette JL. A pair of transmembrane receptors essential for the repletion and pigmentation of hair. *Genesis*. 2012 Nov;50(11):783–800. doi: 10.1002/dvg.22039. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22611050; PMCID: PMC3461250.

25. Schouwey K, Delmas V, Larue L, Zimmer-Ströbl U, Ströbl J-L, Radtke F, Beermann F. Notch1 and Notch2 receptors influence progressive hair graying in a dose-dependent manner. *Eur Dyn*. 2007 Jan;23(1):282–9. doi: 10.1002/dvdy.21000. PMID: 17080428.

26. Hachiya A, Sriwiyayonot P, Kobayashi T, Nagasawa A, Yoshida H, Ohuchi A, Kitahara T, Visscher MO, Takema Y, Tsuboi R, Bosisy RE. Stem cell factor-KIT signalling plays a pivotal role in regulating pigmentation in mammalian hair. *J Pathol*. 2009 May;218(1):30–9. doi: 10.1002/path.2503. PMID: 19214986.

27. Pasicha JS. Effect of Grey Hair Evulsion on the Response to Calcium Pantothenate in Premature Grey Hairs. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1986 Mar-Apr;52(2):77–80. PMID: 28150658.

28. Sieve BF. CLINICAL ACHROMOTRICHIA. *Science*. 1941 Sep 12;94(4377):257–8. doi: 10.1126/science.94.2437.257. PMID: 17792884.

29. Rivera N, Boada A, Bielsa MI, Fernández-Figueras MT, Carcereny E, Moran MT, Ferrándiz C. Hair Repigmentation During Immunotherapy Treatment With an Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Agent for Lung Cancer. *JAMA Dermatol*. 2017 Nov 1;153(11):1162–1165. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2106. PMID: 28700789; PMCID: PMC5817444.

30. Sumitomo C, Akita H, Sugiyama K. Unexpected side-effect of dupilumab: Reversal of hair graying. *J Dermatol*. 2020 Sep;47(9):e316–e317. doi: 10.1111/1346-8138.15472. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578240.

31. Tintle SJ, Dabade TS, Kalish RA, Rosmarin DM. Repigmentation of hair following adalimumab therapy. *Dermatol Online J*. 2015 Jun 16;21(6):13030/qt6fn01xz. PMID: 26158363.

32. Rongioletti F, Mugheddu C, Murgia S. Repigmentation and new growth of hairs after anti-interleukin-17 therapy with secukinumab for psoriasis. *JAAD Case Rep*. 2018 May 7;4(5):486–488. doi: 10.1016/j.jidcr.2018.01.006. PMID: 29984292; PMCID: PMC6031562.

33. Park SJ, Ahn GR, Park JY, Seo SJ. The First Case of Ustekinumab-Associated Hair Repigmentation and a Proposed Mechanism of Action. *Ann Dermatol*. 2021 Jun;33(3):300–301. doi: 10.5021/ajd.2021.33.3.300. Epub 2021 May 4. PMID: 34079196; PMCID: PMC8137327.

34. Penzl LR, Manafis-Lomell A, Saavedra A, Fisher D, Senna MM. Hair repigmentation associated with the use of brentuximab. *JAAD Case Rep*. 2017 Nov 8;3(6):563–565. doi: 10.1016/j.jidcr.2017.09.027. PMID: 29159251; PMCID: PMC5683745.

35. Robert C, Spatz A, Faivre S, Armand JP, Raymond E. Tyrosine kinase inhibition and grey hair. *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1056. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12805-X. PMID: 12660081.

36. Kockersols CCB, Westerweel PE. Hair Repigmentation Induced by Nilotinib. *N Engl J Med*. 2022 Aug 11;387(6):e12. doi: 10.1056/NEJMc12119953. Epub 2022 Aug 6. PMID: 35929831.

37. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):299–305. doi: 10.1016/j.jaad.2008.06.034. Epub 2008 Nov 25. PMID: 19028406.

38. Cheng YP, Chen HJ, Chiu HC. Erlotinib-induced hair repigmentation. *Int J Dermatol*. 2014 Jan;53(1):e55–7. doi: 10.1111/1365-4632.2011.05422.x. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23432346.

39. Dasanu CA, Mifsit D, Alexandrescu DT. Hair repigmentation associated with the use of lenalidomide: graying may not be an irreversible process. *J Oncol Pharm Pract*. 2013 Jun;19(2):165–9. doi: 10.1177/1078155212442561. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22440400.

40. Lovering S, Miao W, Baillé T, Amato D. Hair repigmentation associated with thalidomide use for the treatment of multiple myeloma. *BMJ Case Rep*. 2016 Jul 21;2016:bcr2016215521. doi: 10.1136/bcr-2016-215521. PMID: 27444138; PMCID: PMC4964225.

41. Saadigha A, Zahed GM. Hair darkening after treatment with cyclosporin in a patient with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Nov;22(10):1239–41. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02598.x. Epub 2008 Mar 7. PMID: 1833307.

42. Redondo P, Guzmán M, Marquina M, Pretel M, Aguado L, Lloret P, Gorrochategui A. Repigmentación del pelo canoso tras tratamiento con hormona tiroidea [Repigmentation of gray hair after thyroid hormone treatment]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007 Nov;98(9):603–10. Spanish. PMID: 17961449.

43. Bellandi S, Amato L, Cipollini EM, Antiga E, Brandini L, Fabbri P. Repigmentation of hair afterlatanoprost therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;25(12):1485–7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03949.x. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21198953.

44. Chan LKM, Braidy N, Ng W, Xu YH, Chen J, McDonald R, Chan DKY. Re-pigmentation of hair after prolonged cholinesterase inhibitor therapy in a Chinese population. *Australas J Dermatol*. 2020 Nov;61(4):e417–e420. doi: 10.1111/ajd.13356. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32597493.

45. Hampson JP, Donnelly A, Lewis-Jones MS, Pye JK. Tamoxifen-induced hair colour change. *Br J Dermatol*. 1995 Mar;132(3):483–4. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb08690.x. PMID: 7718473.

46. Komagamine T, Suzuki K, Hirata K. Darkening of white hair following levodopa therapy in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Oct;28(12):1643. doi: 10.1002/mds.25696. PMID: 24166898.

47. Villarreal-Reyna G, Garza-Morales R, Soto-Domínguez A, Montañez-Guerrero L, Saucedo-Cárdenas O, Gómez-Flores M, Ocampo-Garza JA, Pérez-Trujillo JJ, Montes-de-Oca-Luna R. Cerebrolysin induces hair repigmentation associated to MART-1/Melan-A reactivation. *Eur J Med Res*. 2022 Nov 21;27(11):257. doi: 10.1186/s40001-022-00889-4. PMID: 36411485; PMCID: PMC9677656.

48. Ward PD, Miller HL, Shipman AR. A case of repigmentation and curling of hair on acitretin therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Jan;39(1):91–2. doi: 10.1111/ced.12212. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24267644.

49. Nagase K, Inoue T, Narisawa Y. Manifest hair repigmentation associated with tretinoin therapy. *J Dermatol*. 2017 Mar;44(3):e34–e35. doi: 10.1111/1346-8138.13514. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27401844.

50. Khaled A, Trojstets S, Zeiglaoui F, Fazaia B, Kamoun MR. Repigmentation of the white hair after systemic corticosteroids for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Aug;22(8):1018–20. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02524.x. Epub 2007 Dec 13. PMID: 18081750.

51. Pavlihan K. Puvosal Therapy in Premature Greying of Hair. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1986 Mar-Apr;52(2):74–75. PMID: 28150657.

52. Philip M, Samson JF, Simi PS. Clofazimine-induced Hair Pigmentation. *Int J Trichology*. 2012 Jul;4(3):174–5. doi: 10.4103/0974-7753.100088. PMID: 23180930; PMCID: PMC3500060.

53. Read GM. Verapamil and hair colour change. *Lancet*. 1991 Dec 14;338(8781):1520. doi: 10.1016/0140-6736(91)92333-w. PMID: 1683935.

54. Chavez A, Tiger J. Hair Repigmentation After Mohs Micrographic Surgery and Secondary Intention Wound Healing on the Scalp of an 84-Year-Old Woman. *Dermatol Surg*. 2021 Sep 1;47(9):1281–1283. doi: 10.1097/DSS.0000000000003094. PMID: 34081046.

55. Yuriguchi M, Aoki H, Taguchi N, Kunisada T. Pigmentation of regenerated hairs after wounding. *J Dermatol Sci*. 2016 Oct;84(1):80–87. doi: 10.1016/j.jidmsci.2016.07.004. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27435302.

56. Li H, Fan L, Zhu S, Shin MK, Lu F, Qu J, Hou L. Epilation induces hair and skin pigmentation through an EDN3/EDNBR-dependent regenerative response of melanocyte stem cells. *Sci Rep*. 2017 Aug 4;7(1):2772. doi: 10.1038/s41598-017-07683-x. PMID: 28779103; PMCID: PMC544680.

57. Messenger AG. Hair through the female life cycle. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165 Suppl 3:2–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10628.x. PMID: 22171678.

58. Tajima M, Hamada C, Arai T, Miyazawa M, Shibata R, Ishino A. Characteristic features of Japanese women's hair with aging and with progressing hair loss. *J Dermatol Sci*. 2007 Feb;45(2):93–103. doi: 10.1016/j.jidmsci.2006.10.011. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17161939.

59. Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Moringa H, Fukuda M, Ito M, Kurata S, Hiejimakers J, Nishimura EK. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science*. 2016 Feb 5;351(6273):aad4395. doi: 10.1126/science.aad4395. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26912707.

60. Robbins C, Mirmirani P, Messenger AG, Birch MP, Youngquist RS, Tamura M, Filloon T, Luo F, Dawson TL Jr. What women want – quantifying the perception of hair amount: an analysis of hair diameter and density changes with age in caucasian women. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167(2):324–32. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11010.x. PMID: 22524482.

61. Jeong KH, Kim KS, Lee GJ, Choi SJ, Jeong TJ, Shin MK, Park HK, Sim WY, Lee MH. Investigation of aging effects in human hair using atomic force microscopy. *Skin Res Technol*. 2011 Feb;17(1):63–80. doi: 10.1111/j.1600-0846.2010.00466.x. PMID: 20923464.

62. Erik B, Havlickioglu H, Aktan S, Karakus N. Biomechanical properties of human hair with different parameters. *Skin Res Technol*. 2008 May;14(2):147–51. doi: 10.1111/j.1600-0846.2007.00268.x. PMID: 18412556.

63. Turner GA, Bhogal RK. Hair and Aging. *Skinmed*. 2016 Oct 1;14(5):338–343. PMID: 27871344.

64. Giesen M, Gruedel S, Halkoetter O, Fuhrmann G, Koerner A, Petersohn D. Ageing processes influence keratin and KAP expression in human hair follicles. *Exp Dermatol*. 2011 Sep;20(9):759–61. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01301.x. Epub 2011 May 16. PMID: 21569108.

65. Kishimoto J, Burgeson RE, Morgan BA. Wnt signaling maintains the hair-inducing activity of the dermal papilla. *Genes Dev*. 2000 May 15;14(10):1181–5. PMID: 10817753; PMCID: PMC1316619.

66. Голдсмит Лоуэлл А., Катз Стивен И., Паллер Эми С., Лефф Дэвид Дж., Вольф Клаус, пер. сангл. Миченко А. В., Вороненко В. А., Галкина А. А., Германова К. Н., Петелин Д. С. Дерматология Филлиатов: клинической практике, 1 том, второе издание. Издательство Панфилова, 2015 год, Москва. С. 1076–1079.

Goldsmith Lowell A., Katz Steven I., Paller Amy S., Leffel David J., Wolf Klaus, trans. from English Mischenko A.V., Voronenko V.A., Galkina L.A., Germanova K.N., Petelin D.S. Fitzpatrick's Dermatology in Clinical Practice, 1st volume, second edition. Panfilov Publishing House, 2015, Moscow, pp. 1076–1079.

67. Zhang X, Zhu J, Zhang J, Zhao H. Melanocyte stem cells and hair graying. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Jun;22(6):1720–1723. doi: 10.1111/jocd.15652. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36853923.

68. Smith GL, Sotino J. Hair Regrowth with Cannabinoid-rich Hemp Extract – A Case Series. *Cannabis*. 2021 Apr 22;4(1):53–59. doi: 10.26828/cannabis/2021.01.003. PMID: 37287996; PMCID: PMC1021262.

69. Almeida Scavino S, Chapelle A, Hajem N, Lati E, Gasser P, Choulot JC, Michel L, Hocquaux M, Loing E, Altia J, Wdziecalk-Bakala J. Efficacy of an agonist of a-MSH, the palmitoyl tetrapeptide-20, in hair pigmentation. *Int J Cosmet Sci*. 2018 Oct;40(5):516–524. doi: 10.1111/ics.12494. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30222197.

70. Chavan D. Reversal of Premature Hair Graying Treated with a Topical Formulation Containing a-Melanocyte-Stimulating Hormone Agonist [Greyseyre Solution 2%]. *Int J Trichology*. 2022 Nov-Dec;14(6):207–209. doi: 10.4103/ijtr.ijtr_85_22. Epub 2023 Jan 31. PMID: 37034550; PMCID: PMC10075347.

71. Zha S, Zhao Q, Chen J, Wang L, Zhang G, Zhang H, Zhao B. Extraction, purification and antioxidant activities of the polysaccharides from maca (*Lepidium meyenii*). *Carbohydr Polym*. 2014 Oct 13;111:584–7. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.05.017. Epub 2014 May 21. PMID: 25037390.

72. Sun Y, Dai C, Shi S, Zheng Y, Wei W, Cai D. Composition analysis and antioxidant activity of essential oils, lipids and polysaccharides in different phenotypes of *Lepidium meyenii*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2018 Nov 1; 1099:25–33. doi: 10.1016/j.jchromb.2018.09.010. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30241071.

73. Zhang L, Ravipati AS, Koyyalamudi SR, Jeong SC, Reddy N, Smith PT, Bartlett J, Shanmugam K, Münch G, Wu MJ. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. *J Agric Food Chem*. 2011 Dec 13;59(23):12361–7. doi: 10.1021/jf203146e. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22023309.

74. Aly SH, Elissawy AM, Mahmoud AMA, El-Tokhy FS, Mageed SSA, Almahli H, Al-Rashoud ST, Bin-jubair FA, Hassab MAE, Eldehna WM, Singab AEB. Synergistic Effect of *Sophora japonica* and *Glycyrrhiza glabra* Flavonoid-Rich Fractions on Wound Healing: In Vivo and Molecular Docking Studies. *Molecules*. 2023 Mar 27;28(7):2994. doi: 10.3390/molecules28072994. PMID: 37049756; PMCID: PMC10096052.

Статья поступила / Received 30.03.24
 Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
 Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com, eLibrary SPIN: 3827-0100. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Топская А. В., ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: anna.topskaya@mail.ru. ORCID: 0009-0000-6652-2045

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

About authors

Shatokhina Evgeniya A., DM Sci (habil.), professor, at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. eLibrary SPIN: 3827-0100. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Topksaya A.V., medical resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: anna.topskaya@mail.ru. ORCID: 0009-0000-6652-2045

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

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

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

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

Corresponding author: Shatokhina Evgeniya A. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Для цитирования: Шатохина Е. А., Топская А. В., Круглова Л. С. Возможности коррекции раннего поседения и инволютивных изменений волос. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-7-11>

For citation: Shatokhina E. A., Topksaya A. V., Kruglova L. S. The possibilities of correction of premature greying of hair and involutive hair changes. *Medical alphabef*. 2024; (9): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-7-11>

Обзор современных методов лечения витилиго

Е. В. Баженова¹, М. С. Круглова²

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

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

РЕЗЮМЕ

Витилиго – аутоиммунное заболевание, вызывающее депигментацию кожи. Статья представляет собой обзор литературы с подробным описанием патогенеза и основными комбинациями терапевтических подходов. Затронут вопрос использования пероральных и топических ингибиторов янус-киназ для лечения витилиго.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витилиго, депигментация, патогенез витилиго, терапия витилиго, фототерапия, ингибиторы янус-киназ, JAK/STAT, руксолитиниб, оксидативный стресс, CXCL9, CXCL10.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Review of modern methods of treating vitiligo

E. V. Bazhenova¹, M. S. Kruglova²

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

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

SUMMARY

Vitiligo is an autoimmune disease that causes skin depigmentation. The article is a review of the literature with a detailed description of the pathogenesis and the main combinations of therapeutic approaches. The issue of the use of oral and topical janus kinase inhibitors for the treatment of vitiligo was raised.

KEYWORDS: vitiligo, depigmentation, vitiligo pathogenesis, vitiligo therapy, phototherapy, janus kinase inhibitors, JAK/STAT, ruxolitinib, oxidative stress, CXCL9, CXCL10.

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

Витилиго – хроническое воспалительное заболевание с аутоиммунным компонентом, характеризующееся появлением на коже и слизистых оболочках депигментированных пятен вследствие разрушения и уменьшения количества меланоцитов. Распространенность дерматоза в мировой популяции составляет 0,5–1 %. Среди женщин и мужчин заболевание встречается в равной степени вне зависимости от типа кожи и расы [1].

Этиология и патогенез витилиго в настоящее время изучены недостаточно. Существует несколько теорий возникновения заболевания: аутоиммунная, генетическая, оксидативного стресса и нейрогуморальная. Аутоиммунный механизм рассматривается как основополагающий, т. к. данный дерматоз часто ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями; на границе активной депигментации кожи обнаруживаются заметные инфильтраты иммунных клеток; большинство локусов восприимчивости к витилиго кодируют иммуномодулирующие белки. Однако различные фенотипы витилиго не могут быть объяснены только одной из теорий, поэтому была предложена теория конвергенции, в которой одновременно несколько патогенетических путей способствуют снижению жизнеспособности меланоцитов [2].

Ключевым фактором иммунопатогенеза считается интерферон гамма (IFN- γ), поскольку он индуцирует несколько способов гибели клеток и приводит к синтезу различных хемокинов, рекрутирующих аутореактивные CD8+Т-клетки.

С одной стороны, IFN- γ участвует в ингибировании экспрессии одной из основных молекул клеточной адгезии в эпителиальных тканях – эпителиального кадгерина (Е-кадгерина), с другой – индуцирует высвобождение кератиноцитами матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), что приводит к расщеплению Е-кадгерина до растворимой формы и последующему отслоению меланоцитов. Примечательно, что прерывистое распределение или отсутствие Е-кадгерина в коже пациентов обнаруживается задолго до появления характерной депигментации [3,4].

Следующим звеном патогенетической цепи служит связывание IFN- γ с рецепторами на мембранах фибробластов и кератиноцитов, в результате чего включается сигнальный путь JAK/STAT. Активированные янус-киназы (JAK) фосфорилируют остатки тирозина на рецепторе, создавая сайты связывания для преобразователя сигнала и активатора транскрипции (STAT). Два белка STAT присоединяются к рецептору, после чего JAK образуется из них единый димер, который затем проникает в ядро, связывается с ДНК и таким образом повышает экспрессию хемокиновых лигандов 9 и 10 типов (CXCL9, CXCL10). Связываясь с хемокиновым рецептором 3 типа (CXCR3) на мембране CD8+Т-лимфоцитов, CXCL9 опосредует рекрутирование Т-киллеров, в то время как CXCL10 отвечает за их инфильтрацию и позиционирование рядом с меланоцитами. Одновременно с CXCL9 и CXCL10 увеличивается количество CXCL11, однако, по мнению

экспертов, современные исследования остаются недостаточными для установления окончательной корреляции между CXCL11 и его ролью в патогенезе витилиго. Аутореактивные CD8+Т-клетки, в свою очередь, сами служат источником IFN- γ . Таким образом, появляется гипотеза разрушения пигментных клеток кожи по принципу положительной обратной связи. Вместе с тем исследований, непосредственно доказывающих существование порочного круга, проведено не было [5]. Витилиго часто рецидивирует на одних и тех же анатомических участках, что свидетельствует о наличии локального иммунного ответа памяти. Недавнее исследование [6] подтвердило повышенную экспрессию цитокинов, стимулирующих пролиферацию резидентных Т-клеток памяти (TRM), а именно IL-15 и IL-17A, и сниженную экспрессию TGF- β и IL-10 в коже пациентов с данным дерматозом.

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), проведенный на европейских и азиатских популяциях, выявил значительное количество локусов восприимчивости к витилиго. Большинство из них участвуют в регуляции иммунной системы, распознавании и апоптозе меланоцитов, а некоторые связаны с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреозит, гнездная алопеция, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит и др. [7–10]. Исключение представляет ген TYR, который кодирует тирозиназу – ключевой фермент в биосинтезе меланина [11].

Теория оксидативного стресса подразумевает повреждение пигментных клеток кожи свободными радикалами. Доказано, что меланоциты пациентов с витилиго имеют врожденные дефекты, связанные с нарушением выработки транскрипционного фактора NRF2 [12], что приводит к увеличению количества прооксидантов, таких как ксантиноксидаза и малоновый диальдегид, и снижению содержания антиоксидантов, как то: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы [13,14]. Вследствие этого снижается их устойчивость к активным формам кислорода, которые образуются под воздействием экзогенных и эндогенных факторов. Экзогенные стрессоры включают в себя интенсивное ультрафиолетовое облучение, химические воздействия и травмы, а к эндогенным триггерам относятся злокачественные новообразования, нервные расстройства, инфекции и меланогенез [15]. Например, во время меланогенеза увеличивается синтез протеинов и повышается риск их неправильного сворачивания, что закономерно вызывает ответ развернутого белка. Одним из важнейших компонентов ответа развернутого белка является протеин ХВР1, который запускает выработку иммунных медиаторов, воспаление и в конечном счете апоптоз [16]. Для более тщательного понимания триггеров окружающей среды и их нивелирования была создана База знаний о химических экспозом-факторах, связанных с витилиго (Vitiligo-linked Chemical Exposome Knowledge base) [17].

Некоторыми авторами было экспериментально доказано, что при обработке кератиноцитов и меланоцитов перекисью водорода индуцируется гиперметилирование промоторной области гена, кодирующего убиквитинспецифическую пептидазу 18 (USP18), повышая в результате экспрессию интерферон-стимулированного гена 15 (ISG15). Вследствие

этого CD8+ Т-клетки начинают активно продуцировать IFN- γ – основной патогенный цитокин при витилиго. Важно отметить, что данная модель подтверждается измерением количества USP18 в тканях, а ISG15 в тканях и крови пациентов с витилиго [18]. Помимо этого, активные формы кислорода индуцируют продукцию каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRPM2), что чрезмерно увеличивает приток митохондриального кальция и вызывает митохондриально-зависимый апоптоз меланоцитов [19].

Нейрогуморальная теория подтверждается несколькими открытиями. Клинические наблюдения за распределением очагов указывают либо на поражение дерматома при сегментарном витилиго, либо – симметричных участков кожи при несегментарном витилиго. В депигментированной коже увеличивается содержание нейропептида Y [20], а активность ГТФ-циклогидролазы 1 возрастает в 3–5 раз, что приводит к избыточному синтезу и накоплению в коже катехоламинов и участвующего в регуляции меланогенеза тетрагидриоптерина, впоследствии обуславливающие окислительный стресс и повреждение меланоцитов [21].

Клинически выделяют несколько форм витилиго:

1. Несегментарное витилиго: акрофациальное, генерализованное, универсальное, смешанное (сочетание несегментарного и сегментарного витилиго), слизистых оболочек (наличие более одного очага поражения), редкие варианты.
2. Сегментарное витилиго: уни-, би- и плюрисегментарное.
3. Недетерминированное/неклассифицированное витилиго: фокальное, слизистых оболочек (наличие одного очага поражения).

Клиническая картина при витилиго представлена на коже, реже слизистых, одиночными или множественными депигментированными пятнами молочно-белого цвета, разной формы и величины, с четкими границами, склонных к периферическому росту и слиянию. Характерен положительный феномен Кебнера. В отдельных случаях появление белых пятен может сопровождаться зудом, эритемой и шелушением кожи, преимущественно на границе очагов поражения.

Диагностика основана на визуальном осмотре кожного покрова. При использовании лампы Вуда обнаруживается характерное молочно-белое свечение. В случаях затруднения в постановке диагноза рекомендовано проведение биопсии [22].

Единого терапевтического подхода не существует, пациенты должны быть проинформированы о возможных методах лечения, их рисках и потенциальном прогнозе. Учитывая связь эмоционального стресса и нейроэндокринного механизма развития дерматоза, пациентам рекомендована консультация психотерапевта. Эксперты установили, что наиболее распространенными психосоциальными сопутствующими заболеваниями были чувство стигматизации, нарушения адаптации, расстройства сна, трудности в отношениях, включая сексуальную дисфункцию и избегание [23]. Современные исследования указывают на значимое улучшение качества жизни при сочетании психотерапии и использовании камуфлирующей косметики [24].

Таблица

Метод	Механизм действия	Возможные комбинации	Источник
Топические ГКС: флутиказон, мометазон, клобетазол	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление экспрессии TNFα, IFN-γ и различных IL • Предотвращение миграции CD8+T-клеток в зону воспаления • Стабилизация клеточных мембран, устранение зуда 	+ТИК +UVB 311 нм +UVB 308 нм +Фотозащита	22, 25
Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК): такролимус, пимекролимус	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление экспрессии TNFα, IFN-γ и различных IL • Снижение активности антигенпрезентирующих клеток за счет подавления экспрессии FcϵRI 	+ТГКС +UVB 311 нм +UVB 308 нм +Фотозащита	22, 25, 26
Топический ингибитор янус-киназ: руксолитиниб (в РФ не зарегистрирован)	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование янус-киназ 1 и 2, подавление проведение сигнала JAK-STAT • Подавление аутоиммунных реакций 	+UVB 311 нм +UVB 308 нм +Фотозащита	25, 27, 28
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление пролиферации T-клеток и воспаления 		Убедительные доказательства отсутствуют: 25, 29
Циклоспорин	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление пролиферации T-клеток и воспаления 		Убедительные доказательства отсутствуют: 25 Рекомендовано: 30, 31
Азатиоприн	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление пролиферации T-клеток и воспаления 	+ПУВА	Убедительные доказательства отсутствуют: 25 Рекомендовано: 32
Узкополосная UVB 311 нм: общая УФ-терапия тела	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение репликации ДНК, генерация активных форм кислорода, повреждение клеточных мембран • Уменьшение количества патологически измененных T-клеток и антигенпрезентирующих клеток • Подавление синтеза провоспалительных цитокинов и избыточной пролиферации кератиноцитов 	+ТГКС +ТИК +Антиоксиданты +Ингибиторы янус-киназ +Фотозащита	22, 25, 33
Экцимерный лазер 308 нм: локальная УФ-терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение репликации ДНК, генерация активных форм кислорода, повреждение клеточных мембран; • Уменьшение количества патологически измененных T-клеток и антигенпрезентирующих клеток; • Подавление синтеза провоспалительных цитокинов и избыточной пролиферации кератиноцитов 	+ТГКС +ТИК +Антиоксиданты +Ингибиторы янус-киназ +Фотозащита	25, 26, 33, 34
ПУВА-терапия: фотохимиотерапия с <u>внутренним</u> применением препаратов для лечения псориаза	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение репликации ДНК, генерация активных форм кислорода, повреждение клеточных мембран • Уменьшение количества патологически измененных T-клеток и антигенпрезентирующих клеток • Подавление синтеза провоспалительных цитокинов и избыточной пролиферации кератиноцитов 	+ТГКС +ТИК +Антиоксиданты +Фотозащита	Убедительные доказательства отсутствуют: 25 Рекомендовано: 22
ПУВА-терапия: фотохимиотерапия с <u>наружным</u> применением препаратов для лечения псориаза	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение репликации ДНК, генерация активных форм кислорода, повреждение клеточных мембран • Уменьшение количества патологически измененных T-клеток и антигенпрезентирующих клеток • Подавление синтеза провоспалительных цитокинов и избыточной пролиферации кератиноцитов 	+ТГКС +ТИК +Антиоксиданты +Фотозащита	22, 25
Пересадка кожных и клеточных трансплантатов	<ul style="list-style-type: none"> • Закрытие дефекта участками пигментированной кожи • Пересадка неповрежденных меланоцитов 	+UVB 311 нм +UVB 308 нм +Фотозащита	25, 35, 36
Монобензон	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование выработки меланина, депигментация 	+Фотозащита	25, 37
Криотерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Повреждение тканей, депигментация 	+Фотозащита	25, 37
Лазеры с длиной волны от 532 до 755 нм	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование выработки меланина, депигментация 	+Фотозащита	25, 37
Антиоксиданты: витамины E и C, ресвератрол, убихинон, α -липовая кислота, пантотеновая кислота, гинкго билоба	<ul style="list-style-type: none"> • Взаимодействие с активными радикалами с образованием малоактивных соединений; • Предотвращение разрушения меланоцитов 	+UVB 311 нм +UVB 308 нм +Фотозащита	25, 34, 38
Фотозащита	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение риска появления новых очагов (при феномене Кебнера); • Снижения риска развития рака кожи в очагах депигментации; • Уменьшение контраста между здоровой кожей и очагами депигментации при инсоляции 		22
Камуфлирующая косметика	<ul style="list-style-type: none"> • Косметическое сокрытие очагов депигментации 		22

Основные подходы к лечению витилиго можно разделить на медикаментозные (топические и системные), фототерапевтические, хирургические, депигментирующие (таблица).

В практической дерматологии в последние годы активно используются как пероральные, так и местные формы блокаторов янус-киназ, подавляющих сигнальный путь JAK/STAT. Что касается витилиго, в литературе имеются многообещающие данные о пероральном использовании руксолитиниба, тофацитиниба и барицитиниба в комбинации с фототерапией [39, 40, 41], а мета-анализ не выявил существенного увеличения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и венозной тромбоемболии у дерматологических пациентов, получавших ингибиторы JAK/STAT в среднем в течение 16 недель [42]. Топическая форма руксолитиниба успешно прошла третью фазу клинических исследований, и была включена в клинические рекомендации по лечению витилиго в ряде стран. Постмаркетинговые исследования свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, без значительных системных побочных эффектов [27, 28]. Вместе с тем необходимо провести дополнительные исследования для изучения эффективности и безопасности новых препаратов, учитывая ограниченный опыт их использования.

Список литературы / References

- Ali Alikhan; Lesley M. Felsten; Meaghan Daly; Vesna Petronic-Rosic (2011). Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *65* (3), 0-491.
- Kundu R. V., Mhlaba J. M., Rangel S. M., Le Poole I. C. The convergence theory for vitiligo: A reappraisal. *Exp Dermatol*. 2019 Jun; 28 (6): 647-655.
- Wagner R. Y., Luciani F., Cario-André M., Rubod A., Petit V., Benzekri L., Ezzedine K., Lepreux S., Steingrimsson E., Taieb A., Gauthier Y., Larue L., Delmas V. Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2015 Jul; 135 (7): 1810-1819.
- Boukheldouni N., Martins C., Darrigade A. S., Drullon C., Rambert J., Barrault C., Garnier J., Jacquemin C., Thiolat D., Lucchese F., Morel F., Ezzedine K., Taieb A., Bernard F. X., Seneschal J., Boniface K. Type-1 cytokines regulate MMP-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo. *JCI Insight*. 2020 Jun 4; 5 (11): e133772.
- Liu H., Wang Y., Le Q., Tong J., Wang H. The IFN- γ -CXCL9/CXCL10-CXCR3 axis in vitiligo: pathological mechanism and treatment. *Eur J Immunol*. 2023 Nov 8; e2250281.
- Shah F, Giri PS, Bharti AH, Dwivedi M. Compromised melanocyte survival due to decreased suppression of CD4+ & CD8+ resident memory T cells by impaired TRM-regulatory T cells in generalized vitiligo patients. *Exp Dermatol*. 2024 Jan; 33(1): e14982.
- Jin Y., Andersen G., Yorgov D., Ferrara T. M., Ben S., Brownson K. M., Holland P. J., Birlea S. A., Siebert J., Hartmann A., et al. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat. Genet*. 2016; 48: 1418-1424.
- Quan C., Ren Y. Q., Xiang L. H., Sun L. D., Xu A. E., Gao X. H., Chen H. D., Pu X. M., Wu R. N., Liang C. Z., et al. Genome-wide association study for vitiligo identifies susceptibility loci at 6q27 and the MHC. *Nat. Genet*. 2010; 42: 614-618.
- Jin Y., Birlea S. A., Fain P. R., Ferrara T. M., Bem S., Riccardi S. L., Cole J. B., Gowan K., Holland P. J., Bennett D. C., et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat. Genet*. 2012; 44: 676-680.
- Tang X. F., Zhang Z., Hu D. Y., Xu A. E., Zhou H. S., Sun L. D., Gao M., Gao T. W., Gao X. H., Chen H. D., et al. Association analyses identify three susceptibility loci for vitiligo in the Chinese Han population. *J. Investig. Dermatol*. 2013; 133: 403-410.
- Jin Y., Birlea S. A., Fain P. R., Gowan K., Riccardi S. L., Holland P. J., Mailloux C. M., Sufit A. J., Hutton S. M., Amadi-Myers A., Bennett D. C., Wallace M. R., McCormack W. T., Kemp E. H., Gawkrödger D. J., Weetman A. P., Picardo M., Leone G., Taieb A., Jouary T., Ezzedine K., van Geel N., Lambert J., Overbeck A., Spritz R. A. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *N Engl J Med*. 2010 May 6; 362(18):1686-97.
- Jian Z., Li K., Song P., Zhu G., Zhu L., Cui T., Liu B., Tang L., Wang X., Wang G., et al. Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway undermines H2O2-induced oxidative stress response: A possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo. *J. Investig. Dermatol*. 2014; 134: 2221-2230.
- Stravani P. V., Babu N. K., Gopal K. V. T., Rao G. R. R., Rao A. R., Moorthy B., Rao T. R. Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2009; 75: 268-271.
- Ozturk I. C., Batcioglu K., Karatas F., Hazneci E., Genc M. Comparison of plasma malondialdehyde, glutathione, glutathione peroxidase, hydroxyproline and selenium levels in patients with vitiligo and healthy controls. *Indian J. Dermatol*. 2008; 53: 106-110.
- Xuan Y., Yang Y., Xiang L., Zhang C. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Vitiligo: A Culprit for Melanocyte Death. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2022; 2022: 8498472. doi: 10.1155/2022/8498472.
- Toosi S., Orlov S. J., Manga P. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol*. 2012 Nov; 132(11):2601-9.
- Chivukula N., Ramesh K., Subbarayan A., Sahoo A. K., Dhanakoti G. B., Ravichandran J., Samal A. VICEKb: Vitiligo-linked Chemical Exposome Knowledgebase. *Sci Total Environ*. 2024 Feb 25; 913: 169711.
- Lee E. J., Kim J. Y., Yeo J. H., Park S., Bae Y. J., Kwon I. J., Seong S. H., Lee J., Oh S. H. ISG15-USP18 Dysregulation by Oxidative Stress Promotes IFN- γ Secretion from CD8+ T Cells in Vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2024 Feb; 144(2):273-283.e11.
- Kang P., Zhang W., Chen X., Yi X., Song P., Chang Y., Zhang S., Gao T., Li C., Li S. TRPM2 mediates mitochondria-dependent apoptosis of melanocytes under oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med*. 2018; 126: 259-268.
- Lazarova R., Hristakieva E., Lazarov N., Shani J. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem*. 2000 Jul; 108 (3): 262-7.
- Schallreuter K. U., Wood J. M., Ziegler I., Lemke K. R., Pittelkow M. R., Lindsey N. J., Güllich M. Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta*. 1994 May 25; 1226 (2): 181-92.
- Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» Клинические рекомендации: Витилиго – 2023. All-Russian public organization "Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists" Clinical recommendations: Vitiligo – 2023. (In Russ.)
- Ezzedine K., Eleftheriadou V., Jones H., Bibeau K., Kuo F. I., Sturm D., Pandya A. G. Psychosocial Effects of Vitiligo: A Systematic Literature Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Nov; 22 (6): 757-774.
- Chang Y, Zhang S, Zhang W, Li S, Li C. The Efficacy and Psychoneuroimmunology Mechanism of Camouflage Combined With Psychotherapy in Vitiligo Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2022 May 27; 9: 818543.
- Seneschal J., Speeckaert R., Taieb A., Wolkerstorfer A., Passeron T., Pandya A. G., et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force – Part 2: Specific treatment recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 37: 2185-2195.
- Alshiyab D., Ba-Shammakh S. A., Al-Fakih A., Tashman O., Sarakbi D., Al-Qarqaz F., Muhaidat J., Atwan A., Cork M. J. Efficacy and safety of 308-nm Excimer lamp combined with Tacrolimus 0.1% ointment vs Tacrolimus 0.1% ointment as monotherapy in treating children with limited vitiligo: a randomized controlled trial. *J Dermatol Treat*. 2024 Dec; 35 (1): 2296851.
- Rosmarin D., Passeron T., Pandya A. G., Grimes P., Harris J. E., Desai S. R., Lebwohl M., Ruer-Mulard M., Seneschal J., Wolkerstorfer A., Kornacki D., Sun K., Butler K., Ezzedine K.; TRUE-V Study Group. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med*. 2022 Oct 20; 387 (16): 1445-1455.
- Hu W., Thornton M., Livingston R. A. Real-World Use of Ruxolitinib Cream: Safety Analysis at 1 Year. *Am J Clin Dermatol*. 2024 Mar; 25 (2): 327-332.
- Lajevardi V., Hosseini ZSS, Heidari S. Efficacy of using oral methotrexate with phototherapy in the treatment of vitiligo in comparison with single phototherapy treatment: A double-blinded randomized controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2023 Nov; 39 (6): 657-662.
- Mehta H., Kumar S., Parsad D., Bishnoi A., Vinay K., Kumaran M. S. Oral cyclosporine is effective in stabilizing active vitiligo: Results of a randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2021 Sep; 34 (5): e15033.
- Lu H., Xu J., Xie B., Hu Y., Luo H., Chen Y., Song X. The multi-target mechanism of Cyclosporin A in the treatment of vitiligo based on network pharmacology. *Dermatol Ther*. 2021 Jul; 34 (4): e15023.
- Jawade S., Soaji V., Madke B., Singh A. Comparison of Oral Azathioprine and Oral Mini Pulse Steroid in the Treatment of Vitiligo: An Open-Label Randomized Controlled Trial. *Indian J Dermatol*. 2023 Nov-Dec; 68 (6): 591-597.
- Poolsuwan P., Churee C., Pattamadilok B. Comparative efficacy between localized 308-nm excimer light and targeted 311-nm narrowband ultraviolet B phototherapy in vitiligo: A randomized, single-blind comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021 Mar; 37 (2): 123-130.
- Li C., Hu Y., Mu Z., Shi L., Sun X., Wang X., Wang Y., Li X. Comparison of various excimer laser (EL) combination therapies for vitiligo: a systematic review and network meta-analysis. *J Dermatol Treat*. 2024 Dec; 35 (11): 2302064.
- Jin R., Hong W., Ye Z., Fu L., Hu W., Xu A. Comparative outcomes of autologous cultured melanocytes transplantation and non-cultured epidermal cell suspension transplantation in piebaldism patients: A retrospective study. *Skin Res Technol*. 2024 Jan; 30 (1): e13580.
- Yousif J., Ceresnie M. S., Hamzavi I. H., Mohammad T. F. Practical guidelines for the treatment of vitiligo with the melanocyte-keratinocyte transplantation procedure. *Arch Dermatol Res*. 2023 Dec 1; 316 (1): 10.
- Grimes P. E., Nashawati R. Depigmentation Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017 Apr; 35 (2): 219-227.
- Biaczyk A., Wełniak A., Kamińska B., Czajkowski R. Oxidative Stress and Potential Antioxidant Therapies in Vitiligo: A Narrative Review. *Mol Diagn Ther*. 2023 Nov; 27(6):723-739. doi: 10.1007/s40291-023-00672-z. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37737953; PMCID: PMC 10590312.
- Liu L. Y., Strassner J. P., Refat M. A., Harris J. E., King B. A. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77 (4): 675-682.
- Xu Z., Xing X., Xuan Y., Xiang L. F., Zhang C. Progressive nonsegmental vitiligo successfully treated with oral tofacitinib and narrow-band UVB: A case report of 2-year follow-up. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2023 Nov; 39 (6): 663-666.
- Li X., Sun Y., Du J., Wang F., Ding X. Excellent Repigmentation of Generalized Vitiligo with Oral Baricitinib Combined with NB-UVB Phototherapy. *Clin Cosmet Vitiligo Dermatol*. 2023 Mar 11; 16: 635-638.

42. Ireland P. A., Jansson N., Spencer SKR, Braden J., Sebaratnam D., Short-Term Cardiovascular Complications in Dermatology Patients Receiving JAK-STAT Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2024 Jan 31: e235509.

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Баженова Елизавета Валерьевна, врач-ординатор, кафедра дерматовенерологии и косметологии¹. ORCID: 0009-0007-7952-0162
Круглова Мария Сергеевна, студентка 3 курса лечебного факультета². E-mail: kruglovamashulka@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3190-7460

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Круглова Мария Сергеевна.
E-mail: kruglovamashulka@gmail.com

About author

Bazhenova Elizaveta V., resident physician at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. ORCID: 0009-0007-7952-0162
Kruglova Maria S., 3rd year student of the Faculty of Medicine². ORCID: 0000-0002-3190-7460

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia
²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Kruglova Maria S. E-mail: kruglovamashulka@gmail.com.

Для цитирования: Баженова Е.В., Круглова М.С. Обзор современных методов лечения витилиго. *Медицинский алфавит.* 2024; (9): 12–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-12-16>

For citation: Bazhenova E.V., Kruglova M.S. Review of modern methods of treating vitiligo. *Medical alphabet.* 2024; (9): 12–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-12-16>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-9-16-18

Телогеновое выпадение волос (литературный обзор)

А. Р. Ерешко¹, Н. В. Грязева², С. Р. Майрансаева²

¹Клиника Selfmade, г. Краснодар

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

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена актуальным вопросам этиопатогенеза, диагностики и лечения телогеновой алопеции. Приводятся литературные данные о рациональной инъекционных и аппаратных методов терапии, том числе современных фракционной лазеротерапии. Раскрыт ряд механизмов лечебного действия физических факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: телогеновая алопеция, мезотерапия, PRP-терапия, плазмотерапия, фотобиомодуляция, IPL-терапия, фракционная лазеротерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Telogen effluvium (literature review)

A. R. Ereshko¹, N. V. Griazeva², S. R. Mairansaeva²

¹Clinic Selfmade, Krasnodar

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

SUMMARY

The article is devoted to current issues of etiopathogenesis, diagnosis and treatment of telogen effluvium. Literature data on rational injection and hardware methods of therapy, including modern fractional laser therapy, are provided. A number of mechanisms of the therapeutic effect of physical factors have been revealed.

KEYWORDS: telogen effluvium, mesotherapy, PRP, Platelet-Rich Plasma, visible red-light laser, IPL, fractional laser therapy.

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

Телогеновая алопеция (ТА) – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся патологическим выпадением волос, связанным с поражением волосяного фолликула, изменением цикла роста и развития волоса (фаз анагена, телогена и катагена), приводящее к поредению или полному исчезновению волос на определенных областях головы или туловища [1–3]. Данное заболевание является одной из частых причин обращения к врачу дерматологу и составляет до 40% всех алопеций. Ее относят к алопеции позднего типа,

так как этот вид выпадения волос развивается спустя 2–6 месяцев после воздействия триггерных факторов (инфекции, дефицит макроэлементов, эндокринные заболевания, стресс и др.) [4]. Состояние, при котором длительность выпадения волос составляет более 6 месяцев, расценивают как хроническую ТА. Случаи обострения и ремиссии могут чередоваться в течение длительного времени, часто совпадают с периодами выраженного психоэмоционального стресса [5].

Рассматривается несколько этиологических эндогенных и экзогенных факторов ТА [6–9]:

- значительная кровопотеря, шок, травма (хирургическое вмешательство);
- дефицит нутриентов (строгая диета, дефицит белкового питания, синдром мальабсорбции, неадекватное парентеральное питание);
- дефицит витамина В12, фолиевой кислоты;
- психосоматическая алопеция (на фоне стресса, сильных эмоциональных нагрузок);
- инфекционные заболевания;
- метаболические нарушения (гипер- и гипотиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, гипопитуитаризм);
- наследственные нарушения обмена: гомоцистинурия, фенилкетонурия;
- прием лекарственных препаратов (пероральные ретиноиды, бета-блокаторы, антикоагулянты, гиполипидемические препараты, отмена оральных контрацептивов).

Под воздействием повреждающих факторов в кровь выбрасываются биологически активные вещества, вызывающие спазм сосудов, нарушение микроциркуляции, сопровождающееся дистрофическими изменениями в волосяной луковице, что приводит к нарушению физиологической смены фаз роста [10]. Поражение фолликулярного эпителия угнетает активность клеток деления матрикса и способствует преждевременному переходу фолликулов из фазы анагена в фазу телогена, что приводит к избыточному выпадению волос и, в конечном итоге, к развитию ТА [11,12].

В своей статье J. Headington (1993) при исследовании патологических изменений, происходящих в фолликулярном эпителии в разные фазы цикла развития волоса, выделяет 5 функциональных типов телогенового выпадения волос: немедленное прекращение анагена, отсроченное прекращение анагена, синдром короткого анагена, немедленное прекращение телогена, отсроченное прекращение телогена [13, 14].

Одной из главных задач врача, к которому обратился пациент с телогеновым выпадением волос, является тщательный сбор анамнеза, выявление и устранение провоцирующих факторов, которым мог быть подвержен пациент на протяжении 3–6 месяцев. Диагностический алгоритм включает в себя анализ данных трихоскопического и трихологического исследований, биохимического анализа крови, анализа гормонального фона, консультации эндокринолога, акушера-гинеколога, невролога и других специалистов, при необходимости [15–17].

Терапия ТА должна включать комплексный и индивидуальный подход к каждому пациенту. Она предусматривает назначение витаминов, аминокислот, микроэлементов (препараты меди, цинка, железа, витамины группы В и витамин С). Назначение топической терапии лекарственными средствами с целью индукции и пролонгирования фазы анагена (в дерматологической практике используются 2% и 5% растворы миноксидила). Немало важным являются особые требования к средствам ежедневного ухода: они должны обладать мягким очищающим эффектом, увлажняющим и защитными свойствами [18].

В последние годы для лечения телогенового выпадения волос активно применяется мезотерапия препаратами

на основе витаминов, антиоксидантов, аминокислот и гиалуроновой кислоты. Введение препаратов данным методом позволяет значительно повысить эффективность лечения ТА – до 90% [18–20].

PRP-терапия (плазмотерапия) – это инъекционный метод лечения препаратом плазмы с высокой концентрацией тромбоцитов. Стимуляция митотической активности клеток волосяного фолликула посредством повышения активности тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов, активации дифференцировки и пролиферации клеток оказывает положительный терапевтический эффект и является одним из вариантов выбора комбинации терапии ТА [21].

На сегодняшний день эффективно применяются аппаратные методики: дарсонвализация, микротоки, фотобиомодуляция, фракционные лазеры и др. Хорошо известно, что включение в программы лечения физических факторов обеспечивает значимое повышение эффективности проводимых терапевтических мероприятий за счет суммации и взаимопотенцирования их лечебных эффектов. с одной стороны. и способностью физических факторов усиливать фармакопотенциал лекарственных препаратов с другой. [22, 23].

Дарсонвализация – это аппаратный метод, основанный на воздействии импульсом тока высокой частоты на кожу волосистой части головы, что способствует усилению микроциркуляции и лимфатического оттока. Физиотерапевтическое действие данного метода заключается в положительном влиянии на тонус сосудов и всасывающую способность кожи головы, что создает условия для более эффективного действия топической терапии [24, 25].

Фотобиомодуляция (ФБМ) – ранее используемый термин – низкоинтенсивная лазерная терапия (LLLT). Длина волн (600–700 нм) имеет доказанный противовоспалительный эффект, а в терапии ТА ее применение показало увеличение количества волосяных фолликулов в фазе анагена. Предположительно, ФБМ действует на митохондрии и может привести к изменению клеточного метаболизма за счет увеличения образования АТФ в стволовых клетках фолликулов. В 2014 г. R. J. Lanzafame и соавт. опубликовали исследование, проводимое с использованием шлемов, состоящих из светодиодов 655 нм и лазера с длиной волны 655 нм. Субъекты, получающие LLLT при 655 нм, достигли увеличения количества волос на 37% по сравнению с контролирующими пациентами [25].

IPL-терапия (Intensive Pulsed Light) – терапия, основанная на применении интенсивного импульсного света. В 2002 г. Был впервые описан феномен «парадоксальный гипертрихоз» – группа исследователей наблюдала случаи увеличения густоты и цвета волос при терапии IPL [26, 27]. Считается, что субоптимальная мощность потока излучения достаточно высокая, чтобы стимулировать рост фолликулов [28].

В настоящее время, предварительные данные свидетельствуют об эффективном применении фракционных лазеров в лечении различных форм алопеции [28]. Так, ряд работ проведенные по применению *CO2-лазера* с длинной волны 10600 нм демонстрируют значимое увеличение плотности роста волос [29,30]. J. Ке и соавторы 2015 г. в эксперименте на мышцах доказали существенное влияние на рост волос сочетанного применения (*Er*): *YAG-лазер* с длиной волны 2940 нм и топического миноксидила [31]. В работах G. Y. Lee

и соавторы 2011 г было показано положительное влияние фракционного неабляционного лазер Er с длиной волны 1550 нм на увеличение плотности волос [32]. Работы по лазеротерапии при ТА активно ведутся в России и за рубежом, что объясняется их высокой терапевтической эффективностью.

Заключение

Проблема ТА остается актуальной вследствие негативного влияния на психическое здоровье пациентов, что является основанием к разработке новых медицинских технологий лечения данной нозологии.

Список литературы / References

1. Круглова А. С., Гисмиева А. В. Диффузная телогеновая алопеция. Медицинский вестник МВД. –2020.–№ 5 (109). –С.52–56.
Kruglova L. S., Gismieva A. V. Diffuse telogen effluvium. Medical bulletin of the Ministry of Internal Affairs. –2020.–№ 5 (109). –P.52–56. (In Russ.).
2. Гадзжигорова, А. Г. Болезни волос: классификация. Нерубцовые алопеции / А. Г. Гадзжигорова // Consilium Medicum. – 2008. – No1 – С. 41–45.
Gadzzhigorova, A. G. Hair diseases: classification. Non-scarring alopecia / A. G. Gadzhigorova // Consilium Medicum. – 2008. – No1 – P. 41–45. (In Russ.).
3. S. Harrison, R. Sinclair *Clinical and Experimental Dermatology*, Volume 27, Issue 5, 1 July 2002, Pages 389–395, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2002.01080.x>
4. Malkud S. Telogen Effluvium: A Review. *J Clin Diagn Res*. 2015 Sep;9(9): WE01–3. doi: 10.7860/JCDR/2015/15219.6492. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26500992; PMCID: PMC4606321.
5. Мордовцева, В. В. Болезни волос как маркеры системной патологии / В. В. Мордовцева, В. Н. Мордовцев и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – No4. – С. 27–28.
Mordovtseva, V. V. Hair diseases as markers of systemic pathology / V. V. Mordovtseva, V. N. Mordovtsev, etc. // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2004. – No4. – pp. 27–28. (In Russ.).
6. Елкина, О. В. Оценка взаимосвязи состава микроэлементов в волосах с параметрами фототрихограммы при диффузной алопеции / О. В. Елкина, В. В. Мордовцева // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – No4. – С. 5–8.
Elkina, O. V. Assessment of the relationship between the composition of microelements in hair and phototrichogram parameters in diffuse alopecia / O. V. Elkina, V. V. Mordovtseva // Modern problems of dermatovenereology, immunology and medical cosmetology. – 2010. – No4. – P. 5–8. (In Russ.).
7. İslamoğlu ZGK, Altinyazar HC. Effects of isotretinoin on the hair cycle. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Apr;18(2):647–651.
8. Sant'Anna Addor FA, Donato LC, Melo CSA. Comparative evaluation between two nutritional supplements in the improvement of telogen effluvium. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018 Sep 10;11:431–436.
9. Громова, О. А. Эстетические проблемы при беременности и лактации. Микроэлементы. Часть 2. / О. А. Громова // Эстетическая медицина. – 2006. – No5(1). – С. 15–20.
Gromova, O. A. Aesthetic problems during pregnancy and lactation. Microelements. Part 2. / O. A. Gromova // Aesthetic medicine. – 2006. – No5(1). – pp. 15–20. (In Russ.).
10. Шперлинг Н. В., Шперлинг М. И., Руденко М. А., Чаплыгин А. В. Фармакотерапия при диффузной алопеции. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (8): 621–625. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201126
Shperling N. V., Shperling M. I., Rudenko M. A., Chaplygin A. V. Pharmacotherapy for diffuse alopecia. *Consilium Medicum*. 2021; 23(8):621–625. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201126
11. Snarskaya E. S., Grishina V. B. Диффузная алопеция и метод ее комплексной коррекции. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18(4): 49–55.
Snarskaya E. S., Grishina V. B. Diffuse alopecia and the method of its complex correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015; 18(4): 49–55. (In Russ.).
12. Headington, J. T. Telogen effluvium: new concept and review / J. T. Headington // Arch. Dermatol. – 1993. – Т. 129. – P. 356–363.
13. Rebara, A. Telogen effluvium: a comprehensive review / A. Rebara // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2019. – Т. 12. – P. 583–590.
14. Адаскевич В. П., Мяделец О. Д., Тихоновская И. В. Алопеция (гнездная, андрогенетическая, диффузная). – М: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 192 с.

- Adaskevich V. P., Myadelets O. D., Tikhonovskaya I. V. Alopecia (area, androgenetic, diffuse). – М: Medical Book, N. Novgorod: Publishing House of NGMA, 2000. – 192 p. (In Russ.).
15. Werner B, Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata – part II. *An Bras Dermatol*. 2012 Nov-Dec;87(6):884–90.
 16. Атлас трихоскопии. Дерматоскопия заболеваний волос и кожи головы/пер. с англ. под ред. Ю. Овчаренко. – Харьков: Издательский дом «Харизма плюс», 2019. – 507 с.: ил.
Atlas of trichoscopy. Dermatoscopy of hair and scalp diseases/trans. from English edited by Yu. Ovcharenko. – Kharkov: Publishing house «Charisma Plus». 2019. – 507 pp.: ill. (In Russ.).
 17. Диффузная алопеция: триггерные факторы и лечение. Е. А. Шатохина, Л. С. Круглова, А. С. Полонская, Фарматека 2019.8.18–21. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.8.18-21>
Diffuse alopecia: trigger factors and treatment. E. A. Shatokhina, L. S. Kruglova, A. S. Polonskaya. *Pharmateca* 2019.8.18–21. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.8.18-21>
 18. Константинова В. А. Сочетание биоревитализанта NCTF135HA и люминотерапии в мезотерапевтическом протоколе пациентов с алопецией. *Трихология*. 2015; 2:39–43.
Konstantinova V. A. Combination of biorevitalizant NCTF135HA and luminotherapy in a mesotherapy protocol for patients with alopecia. *Trichology*. 2015; 2:39–43. (In Russ.).
 19. Takikawa M, Nakamura S, Nakamura S, et al. Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth. *Dermatol Surg*. 2011; 37 (12): 1721–29. Doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02123.x.
 20. Батюк, Л. Современные представления о препаратах и методах, применяемых для лечения и профилактики алопеции: часть 2. Иммунологические аспекты / Л. Батюк // Косметика и медицина. – 2006. – No1. – С. 54–63.
Batyuk, L. Modern ideas about drugs and methods used for the treatment and prevention of alopecia: part 2. Immunological aspects / L. Batyuk // Cosmetics and medicine. – 2006. – No1. – P. 54–63. (In Russ.).
 21. Улащик, В. С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов / В. С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93, No 6. – С. 4–11.9.
Ulashchik, V. S. Combined physiotherapy: general information, interaction of physical factors / V. S. Ulashchik // Issues of balneology, physiotherapy and physical therapy. – 2016. – Т. 93, No. 6. – P. 4–11.9. (In Russ.).
 22. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 912 с.
Physical and rehabilitation medicine: national guidelines / ed. ed. G. N. Ponomarenko. – 2nd ed., revised. and additional – М.: GEOTAR-Media, 2023. – 912 p. (In Russ.).
 23. Божченко А. А. Поражение салыно-волосного аппарата при андрогенетической алопеции: клиническое исследование эффективности некоторых физических методов лечения // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – No 1. – С. 51–56.
Bozhchenko A. A. Damage to the pilosebaceous apparatus in androgenetic alopecia: a clinical study of the effectiveness of some physical treatment methods // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2009. – No. 1. – P. 51–56. (In Russ.).
 24. Гисмиева А. В. Диффузная телогеновая алопеция. Медицинский алфавит. 2020;(24):11–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-11-14>
Gismieva A. V. Diffuse telogen effluvium. *Medical alphabet*. 2020;(24):11–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-11-14>
 25. Lanzafame RJ, Blanche RR, Chiacchierini RP, Kazmirek ER, Sklar JA. The growth of human scalp hair in females using visible red light laser and LED sources. *Lasers Surg Med*. 2014 Oct;46(8):601–7. doi: 10.1002/lsm.22277. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25124964; PMCID: PMC4265291.
 26. Bernstein E. F. Hair growth induced by diode laser treatment. *Dermatol Surg*. 2005; 31 (5): 584–586.
 27. Vouzari N, Firooz A. R. Lasers may induce terminal hair growth. *Dermatol Surg*. 2006; 32 (3): 460.
 28. Потекаев Н. Н., Круглова А. С. Лазер в дерматологии и косметологии. – Москва: МДБ-2012. – 280 с.
 29. Huang Y, Zhuo F, Li L. Enhancing hair growth in male androgenetic alopecia by a combination of fractional CO2 laser therapy and hair growth factors. *Lasers Med Sci*. 2017; 32: 17
 30. Bae JM, Jung HM, Goo B. Hair regrowth through wound healing process after ablative fractional laser treatment in a murine model. *Lasers SurgMed*. 2016; 47: 433.
 31. Ke J, Guan H, Li S, et al. Erbium: YAG laser (2,940 nm) treatment stimulates hair growth through upregulating Wnt 10b and β -catenin expression in C57BL/6 mice. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8: 20883.
 32. Lee GY., Lee SJ., Kim WS. The effect of a 1550 nm fractional erbium-glass laser in female pattern hair loss. *J Eur Acad Venerol*. 2011; 25: 1450

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Ерешко Анна Романовна, врач дерматовенеролог, косметолог¹.
E-mail: anna_ereskho@mail.ru. ORCID: 0009-0005-9756-2126

Грязева Наталья Владимировна, к. м. н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии². E-mail: tynrik@yandex.ru.
ORCID: 0000-0003-3437-5233

Майрансаева София Руслановна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии². ORCID: 0009-0000-8395-734X

¹Клиника Selfmade, г. Краснодар

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

Автор для переписки: Ерешко Анна Романовна. E-mail: anna_ereskho@mail.ru

About authors

Ereshko Anna R., dermatovenerologist, cosmetologist¹.
E-mail: anna_ereskho@mail.ru. ORCID: 0009-0005-9756-2126

Gryazeva Natalya V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology². E-mail: tynrik@yandex.ru.
ORCID: 0000-0003-3437-5233

Mairansaeva Sofia R., resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology². ORCID: 0009-0000-8395-734X

¹Clinic Selfmade, Krasnodar

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

Corresponding author: Ereshko Anna R. E-mail: anna_ereskho@mail.ru

Для цитирования: Ерешко А. Р., Грязева Н. В., Майрансаева С. Р. Телогеновое выпадение волос (литературный обзор). *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 16–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-16-18>

For citation: Ereshko A. R., Gryazeva N. V., Mairansaeva S. R. Telogen effluvium (literature review). *Medical alphabet*. 2024; (9): 16–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-16-18>



Эффективность нетакимаба у пациентов с псориазом и длительностью заболевания до 1 года: реализация стратегии раннего назначения генно-инженерной биологической терапии

А. С. Круглова¹, Н. О. Переверзина¹, Н. С. Руднева^{2,3}

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

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

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

РЕЗЮМЕ

В настоящее время в реальной клинической практике все больше придерживаются мнения, что раннее назначение ГИБП не только профилактирует прогрессирование патологического процесса со стороны кожи, но и предотвращает развитие псориатического артрита, а также благоприятно влияет на коморбидные патологии и осложнения, связанные с системным воспалением. Раннее лечение может модифицировать течение болезни и предотвратить не только развитие тяжелых форм и инвалидизации, но и остановить прогрессирование псориаза с учетом всех звеньев патогенеза. В этом аспекте обоснованным является назначение блокаторов ИЛ-17А.

Материал и методы. В исследование всего было включено 16 пациентов в возрасте 18–35 лет с периодом манифестации псориаза кожи <1 года, которые получали нетакимаб в дозировке 120 мг подкожно на 0, 1, 2 неделе и затем 120 мг каждый месяц на протяжении 52 недель.

Результаты. К 4 неделе 68,75% (n=11) пациентов достигли уровня PASI 75, 37,5% (n=6) – PASI90 и 18,75% (n=3) – PASI100. К 8 неделе дельта PASI75 отмечено у 87,5% (n=14) пациентов, у 68,75% (n=11) – PASI90 и 50% (n=8) – PASI100. К 24 неделе 100% (n=16) пациентов достигли уровня PASI75, 81,25% (n=13) – PASI90 и 68,75% (n=11) – PASI100. К 52 неделе дельта PASI75 отмечено у 100% (n=16) пациентов, у 100% (n=16) – PASI90 и 87,5% (n=14) – PASI100.

Выводы. Пациенты с меньшим стажем заболевания (до 1 года), на фоне терапии нетакимабом достигают PASI75, PASI90, PASI100 в более короткие сроки (сравнение с данными клинических исследований). При наличии факторов агрессивного течения псориаза (быстрое прогрессирование процесса, распространенный процесс при манифестации, отсутствие эффекта от топической терапии, постоянно прогрессирующее течение, факторы риска ПсА, субклиническое течение ПсА) раннее назначение генно-инженерной биологической терапии (нетакимаба) должно рассматриваться как наиболее целесообразная стратегия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, генно-инженерная терапия, нетакимаб, раннее назначение

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of netakimab in patients with psoriasis and disease duration up to 1 year: implementation of a strategy for early prescription of genetic engineering biological therapy

L. S. Kruglova¹, N. O. Pereverzina¹, N. S. Rudneva^{2,3}

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

²Tula Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary, Tula, Russia

³Tula State University, Tula, Russia

SUMMARY

Currently, in actual clinical practice, there is an increasing consensus that early administration of a biologically active drug not only prevents the progression of the pathological process in the skin, but also prevents the development of psoriatic arthritis, and also has a beneficial effect on comorbid pathologies and complications associated with systemic inflammation. Early treatment can modify the course of the disease and prevent not only the development of severe forms and disability, but also stop the progression of psoriasis, taking into account all stages of pathogenesis. In this aspect, the prescription of IL-17A blockers is justified.

Material and methods. The study included a total of 16 patients aged 18–35 years with a period of manifestation of skin psoriasis <1 year, who received netakimab at a dosage of 120 mg subcutaneously at 0, 1, 2 weeks and then 120 mg every month for 52 weeks.

Results. By week 4, 68.75% (n=11) of patients achieved PASI 75, 37.5% (n=6) PASI90 and 18.75% (n=3) PASI100. By week 8, delta PASI75 was observed in 87.5% (n=14) of patients, 68.75% (n=11) – PASI90 and 50% (n=8) – PASI100. By week 24, 100% (n=16) of patients achieved PASI75, 81.25% (n=13) – PASI90 and 68.75% (n=11) – PASI100. By week 52, PASI75 delta was observed in 100% (n=16) patients, 100% (n=16) had PASI90 and 87.5% (n=14) had PASI100.

Conclusions. Patients with a shorter duration of the disease (up to 1 year) during netakimab therapy achieve PASI75, PASI90, PASI100 in a shorter time (comparison with clinical trial data). In the presence of factors for the aggressive course of psoriasis (rapid progression of the process, widespread process upon manifestation, lack of effect from topical therapy, constantly progressive course, risk factors for PsA, subclinical course of PsA), early prescription of genetic engineering biological therapy (netakimab) should be considered as the most appropriate strategy.

KEY WORDS: psoriasis, genetic engineering therapy, netakimab, early administration

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

Псориаз – это гетерогенное хроническое прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание, при котором отмечается системное воспаление, приводящее к поражению различных систем и органов. В основе патогенеза псориаза лежит активация Th1 и Th17 с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-17 и ИЛ-22. Согласно эпидемиологическим данным, в последние несколько лет наблюдается повышение заболеваемости псориазом: всё чаще сообщается о случаях тяжёлого течения болезни с функциональными нарушениями, потерей трудоспособности, инвалидизацией и выраженным снижением качества жизни у таких пациентов [1, 2].

В большинстве случаев первыми клиническими проявлениями псориаза являются поражения кожи (ПсО), которые предшествуют развитию псориатического артрита (ПсА) примерно у 75% пациентов в течение 10 лет [2]. Факторы риска возникновения ПсА весьма разнообразны, могут быть как внутренними, так и внешними, а также, порой, сложно модифицируемы (коморбидные патологии и прием лекарственных средств, связанных с ними, генетическая предрасположенность, наличие системного воспаления и др.) [3–5]. По мере увеличения степени тяжести псориаза увеличивается распространенность и заболеваемость ПсА [6, 7]. При ПсА могут отмечаться поражения позвоночника, оставаясь на ранних стадиях незамеченными, так как протекают малосимптомно или вовсе без каких-либо проявлений («молчащее» течение). Отсутствие единого определения аксиального ПсА, понимания всех путей патогенеза, общепринятых и эффективных скрининговых форм опросников, недостаточность знаний врачей первичного звена и пациентов о всех формах ПсА, отсутствие биомаркеров, ограничения инструментальной диагностики (в частности по проведению рентгенографии всех отделов позвоночника, кистей, стоп и МРТ крестцово-подвздошных сочленений, как из-за настороженности пациента о воздействии рентген-излучения, так и недостаточности регламентирующих документов, позволяющих правильно маршрутизировать пациента в системе здравоохранения), назначение терапии, не соответствующей всем формам псориаза и ПсО, а также множество других факторов приводят к задержке диагностики, несвоевременному и неэффективному лечению, снижению комплаентности пациента и развитию тяжелых осложнений и инвалидизации [8]. Поскольку ПсА в большинстве случаев развивается позже псориаза кожи, возрастает роль дерматовенерологов в ранней диагностике ПсА и предотвращении развития псориаза и поражений костно-суставных структур.

Кроме того, благодаря научным достижениям, изменениям представлений о патогенезе, а также междисциплинарный подход способствовали значительному прогрессу определения сопутствующих и коморбидных заболеваний, связанных с псориазом. Системное воспаление (СВ) при псориазе играет значительную роль в патогенезе и прогрессии заболевания, а также может влиять на общее состояние пациента. Доказано отрицательное воздействие СВ на сердечно-сосудистую систему. Это связано с общим воспалительным процессом в организме, который может

способствовать развитию дисфункции эндотелия сосудов и другим патологическим изменениям. Тяжелое течение псориаза связано с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности и является независимым фактором риска этих неблагоприятных исходов [9]. Кроме того, системное воспаление при псориазе может оказывать воз почки, печень, нервная система и другие. Пациенты действие на другие органы и системы, такие как с псориазом могут иметь повышенный риск развития метаболического синдрома, депрессии, а также других сопутствующих заболеваний.

Инвалидизация у пациентов молодого возраста с псориазом может быть вызвана не только физическими ограничениями, но и социальными проблемами. Известно, что пациенты, страдающие от псориаза, часто испытывают невротические состояния из-за хронического характера заболевания, что усложняет его течение. Психогенные факторы рассматриваются как патологические, т. е. участвующие в его формировании и обострении. Хроническое течение заболевания, частые рецидивы, развитие тяжелых форм и ранняя инвалидизация обуславливают высокий уровень социальной стигматизации, что сильно влияет на эмоциональное состояние пациентов и воспринимается ими как стрессовая ситуация, которая может менять их привычную «картину мира». Пациенты с псориазом начинают стремиться к уменьшению количества социальных контактов, особенно с незнакомыми людьми, для них становятся характерными чувства стыда, гнева, раздражения, беспокойства и смущения; также наблюдается формирование избирательного поведения и утаивание заболевания от других людей. В этой связи авторы отмечают у больных сложности в получении высокооплачиваемой работы, эпизоды увольнения под различными предлогами из-за имеющегося косметического дефекта, страх перед открытыми общественными местами или даже проблемы в отношениях из-за недопонимания партнера. Также многие пациенты ограничивают физическую активность и занятия спортом из-за рисков обострения псориаза и псориатического артрита (феномен Кебнера), что на фоне коморбидных метаболических расстройств и высокого индекса массы тела (ИМТ) приводит к «статичности» пациентов, развитию «порочного круга» (отсутствие физической деятельности + депрессия и нарушения питания = метаболический синдром, ожирение = повышение провоспалительных цитокинов, синтезируемых жировой тканью = усиление СВ) и прогрессированию заболевания. Это, в свою очередь, усиливает их социальную дезадаптацию, снижает качество жизни, увеличивает негативные переживания и риск суицидального поведения [10].

Качество жизни больных псориазом зависит не только от тяжести и распространенности кожного процесса, наличия субъективных симптомов и частоты обострений. Важным аспектом, влияющим как на восприятие болезни пациентом, так и на выбор терапии, является локализация высыпаний. Псориаз на видимых участках кожи, таких как лицо, руки, ногтевые пластинки, может оказывать существенное негативное влияние не только на физическое состояние, но и психологические и социальные аспекты

качества жизни. Значительные психологические и социальные трудности, обусловленные зудом и шелушением кожи волосистой части головы, оказывают негативное влияние на психику в большей степени, чем при псориазе с поражением туловища и конечностей. При локализации псориазических высыпаний на коже волосистой части головы показатели качества жизни у пациентов снижены наиболее значительно и порой влияют на выбор профессии и социальную активность в целом [11]. Ладонно-подошвенный псориаз характеризуется длительным торпидным течением. Часто приводит к нарушениям социальной активности. Также является фактором риска аксиальных поражений и других форм ПсА. Инверсный псориаз (псориаз складок) часто возникает у пациентов с сопутствующими эндокринными нарушениями (сахарный диабет, патологии щитовидной железы) и часто осложняется присоединением вторичной инфекции. Такие поражения могут приводить к ограничениям в повседневной деятельности, потере личных отношений, а, порой, и невозможности вести половую жизнь. Монаотерапия наружными средствами зачастую неэффективна и приводит к снижению комплаентности пациента. Псориаз также может поражать как ногтевые пластины (псориазическая ониходистрофия), так и околоногтевую область (псориазическая паронихия). Пациенты с псориазом ногтей жалуются на боль, неспособность хватать мелкие предметы, завязывать шнурки на обуви или застегивать одежду на пуговицах, а также на снижение поверхностной чувствительности. Боль при псориазе ногтей часто ассоциируется с болью в суставах, поэтому наличие псориаза ногтей может идентифицировать пациентов, которые имеют риск развития инвалидизирующего псориазического артрита [12]. Поэтому зачастую псориаз «проблемных локализаций» требует раннего назначения системной терапии, несмотря на ограниченную площадь поражения [13].

Задержка диагностики псориаза, ПсА и осложнений коморбидных патологий на фоне СВ может также приводить к развитию более тяжелых форм заболеваний и инвалидизации. Все еще нет четкого определения и критериев аксиального псориазического артрита, а, значит, утвержденных алгоритмов и объемов диагностических вмешательств. Все еще отсутствуют лабораторные (в т. ч. серологические) и инструментальные (специфичные для псориаза) маркеры. Согласно некоторым исследованиям у пациентов с псориазом и поражениями костно-суставной системы чаще отмечают повышенные уровни СРБ, но далеко не у каждого пациента. Кроме того, не всегда удается лабораторно «поймать» повышение СРБ в конкретный период. Генетический маркер HLA-B-27 также не всегда положительный у пациентов с псориазом и псориазическим артритом, поэтому на него не следует ориентироваться при диагностике наличия/отсутствия псориаза. Также, как упоминалось выше, не каждый пациент согласится и имеет возможность на «полную» диагностику и скрининг псориазических поражений – рентгенологическое исследование всех отделов позвоночника, кистей, стоп, таза, особенно в течение короткого промежутка времени, скрининг на метаболические нарушения, определение

HLA-B 27, СОЭ, СРБ, а также проведение МРТ крестцово-подошвенных сочленений (КПС) для верификации активного воспаления при аксиальных поражениях. Кроме того, не всегда имеется активное воспаление КПС, а, значит, этот метод не может являться единственным при диагностике поражений позвоночника. Дополнительным фактором, который приводит к задержке диагностики, является отсутствие утвержденных единых скрининговых опросников, направленных на обнаружение всех форм псориаза (и кожи, и всех вариантов поражения костно-суставной системы), тем более на ранних стадиях. Чаще всего в РФ используют опросник mPEST, однако в последнее время все чаще упоминается опросник SAPsAD [14, 15]. Тем не менее не каждый врач в своей рутинной практике использует данные инструменты диагностики, а, соответственно, имеет риск не диагностировать какую-либо форму и проявление псориаза или установить поражения на поздних стадиях, когда упущено время для более активного лечения в наиболее благоприятный период («окно возможностей»).

В настоящее время в реальной клинической практике все больше придерживаются мнения, что раннее назначение ГИБП не только профилактирует прогрессирование патологического процесса со стороны кожи, но и предотвращает развитие ПсА, а также благоприятно влияет на коморбидные патологии и осложнения, связанные с СВ [16–18]. Раннее лечение может модифицировать течение болезни и предотвратить не только развитие тяжелых форм и инвалидизации, но и остановить прогрессирование псориаза с учетом всех звеньев патогенеза.

Тяжелые формы псориаза кожи часто устойчивы к стандартной системной терапии или же такие пациенты отказываются от лечения в связи с неблагоприятным профилем безопасности. В среднем 40–50% пациентов вынуждены прекратить терапию стандартными системными препаратами в связи с недостаточной эффективностью или полной непереносимостью [19]. В случае неудачи терапии в анамнезе у пациента может снижаться комплаентность к любым видам лечения. Это, в свою очередь, приводит как к развитию депрессивных расстройств, так и к снижению обращаемости к врачам для подбора подходящей терапии. Такая тактика лечения, также, как и задержка диагностики, может приводить к упущению времени и отрицательному влиянию на последующий прогноз с развитием тяжелых форм и инвалидизации. Помимо этого, не каждый пациент понимает, что псориаз является хроническим заболеванием, полного излечения от которого все еще не существует, поэтому терапия часто носит постоянный характер (лишь варьирует от формы и активности процесса). Лишь малая часть пациентов готова придерживаться всем рекомендациям врача на протяжении длительного периода времени. Поэтому использованию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) как первой линии терапии все чаще отдают предпочтение. Терапия ГИБП высокоэффективна при купировании клинических проявлений псориаза, помогает снизить активность патологического процесса, останавливает рентгенологическое прогрессирование, а также выражено улучшает качество жизни больных. При назначении биологических препаратов учитываются

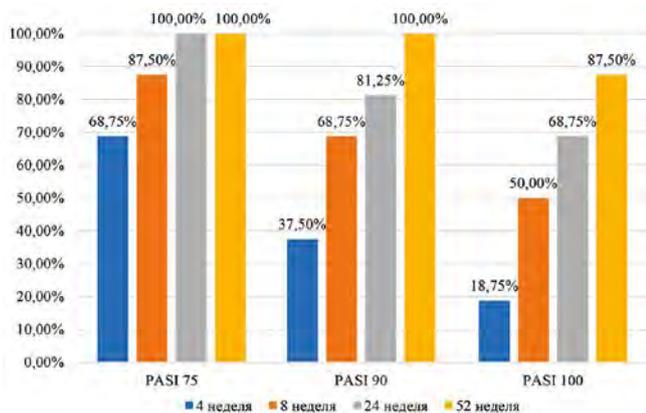


Рисунок 1. Динамика индекса PASI: количество пациентов с достижением PASI75, PASI90, PASI100.



Рисунок 2. Эффективность нетакимаба: 8 и 12 недель терапии, достижение ppPASI100, NAPS100.

не только активность и клиническая форма заболевания, сопутствующие, коморбидные состояния (в том числе перекрестные аутовоспалительные патологии – ВЗК, увеит), наличие инфекционных заболеваний, но и режим дозирования, способ введения и доступность ГИБП, его иммуногенность, возможность применения в комбинации с другими

терапевтическими методами, эффективность и безопасность в каждом конкретном случае, а также предпочтения пациента. Поэтому выбор генно-инженерной биологической терапии осуществляется персонафицировано [8]. В многочисленных исследованиях было доказано, что ключевую роль в развитии всех форм псориаза и ПсА играет именно ИЛ-17А. Ингибиторы ИЛ-17А демонстрируют высокую эффективность и безопасность, а также все чаще являются препаратом выбора для раннего комплексного терапевтического вмешательства у пациентов с псориазом [1, 8, 20].

Результаты исследования

Нами было проведено проспективное неинтервенционное исследование с целью изучить эффективность и безопасность раннего назначения ингибитора ИЛ-17А (нетакимаб) у пациентов с псориазом гладкой кожи, факторами риска или предикторами ПсА, а также коморбидными патологиями, на основании индексов тяжести и активности патологического процесса.

В исследование всего было включено 16 пациентов в возрасте 18–35 лет с периодом манифестации псориаза кожи <1 года, которые получали ГИБП нетакимаб в дозировке 120 мг подкожно на 0,1,2 неделе и затем 120 мг каждый месяц на протяжении 52 недель. Средний возраст пациентов составил $26,4 \pm 2,7$ лет. Среднее значение PASI = 21,4 балла, BSA = 25,1 %. Среднее значение дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) = 27 баллов. Несмотря на то, что исследуемая группа включала пациентов молодого возраста с небольшим периодом манифестации заболевания, у 7 (43,75%) пациентов отмечался повышенный ИМТ (>25 кг/м²) и метаболические нарушения. Также 2 (12,5%) пациента проходили терапию у психотерапевта по поводу депрессивного расстройства, еще 11 пациентов (68,75%) при первичном приеме указали, что псориаз выражено влияет на качество их жизни, социальную активность и работоспособность. У 8 пациентов (50%) помимо поражений кожи отмечались поражения ногтевых пластин, у 14 (87,5%) – поражения волосистой части головы, у 9 (56,25%) – складок, у 3 (18,75%) патологический кожный процесс затрагивал ладони и стопы. Жалобы со стороны костно-суставной системы отмечались у 13 (81,25%) пациентов (9 жаловались на боли/скованность в спине, 4 отмечали припухание пальцев, 3 – боль в пятке).

Большинство пациентов, принимающих нетакимаб, отметили выраженную положительную динамику от терапии со стороны кожного процесса и суставов уже к концу 1 месяца терапии (рис. 1). К 4 неделе 68,75% (n=11) пациентов достигли уровня PASI 75, 37,5% (n=6) – PASI 90 и 18,75% (n=3) – PASI 100. К 8 неделе дельта PASI 75 отмечено у 87,5% (n=14) пациентов, у 68,75% (n=11) – PASI 90 и 50% (n=8) – PASI 100. К 24 неделе 100% (n=16) пациентов достигли уровня PASI 75, 81,25% (n=13) – PASI 90 и 68,75% (n=11) – PASI 100. К 52 неделе дельта PASI 75 отмечено у 100% (n=16) пациентов, у 100% (n=16) – PASI 90 и 87,5% (n=14) – PASI 100. Лишь у 2 пациентов к концу 52 недели не удалось достичь дельта PASI 100, однако, мы предполагаем, что это могло быть связано с высоким ИМТ >30 кг/м² и сопутствующими коморбидными пато-



До терапии

4 неделя

Рисунок 3. Эффективность натакимаба: 4 недели терапии достижение PASI90.



До терапии

8 неделя

Рисунок 5. Эффективность натакимаба у пациентки с поражением волосистой части головы: 8 недель терапии достижение PASI100.



До терапии

4 неделя

Рисунок 4. Эффективность натакимаба: 4 недели терапии достижение PASI100.



До терапии

4 неделя

Рисунок 6. Эффективность натакимаба: 4 недели терапии достижение PASI75.

логиями (в большей степени метаболическим синдромом). Положительная динамика со стороны кожного процесса продемонстрирована на *рисунках 2–8*.

Помимо этого, у пациентов, имеющих на момент исследования псориазическое поражение ногтей, в ходе терапии было отмечено снижение NAPS1 или полное исчезновение симптомов.

У 100% пациентов отмечалось выраженное улучшение качества жизни согласно дерматологическому индексу качества жизни: ДИКЖ <5 было достигнуто к 4 неделе терапии – 68,75%, через 8 недель – 100% (*рис. 9*). К 24 и 52 неделе ДИКЖ <5 был у 87,5% и 100% пациентов соответственно. Большая динамика ДИКЖ в ранние сроки (4, 8 недель) была отмечена у пациентов с исходно более



До терапии

12 неделя

Рисунок 7. Эффективность натакимаба у пациента с поражением лица и волосистой части головы: 12 недель терапии достижение PASI100.



До терапии

4 неделя

Рисунок 8. Эффективность натакимаба у пациента с метаболическим синдромом: 4 недели терапии достижение PASI100.

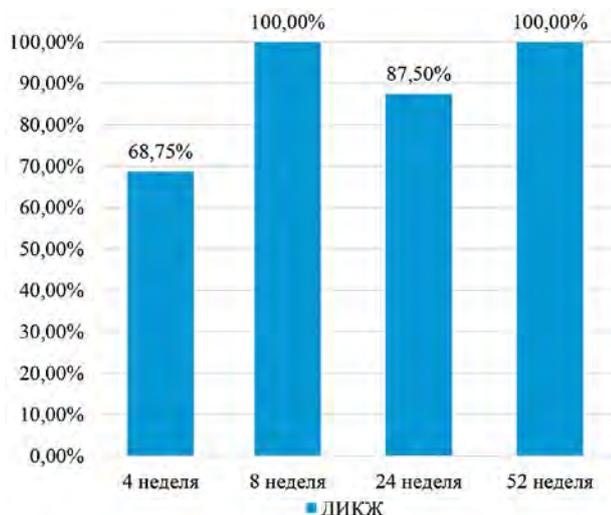


Рисунок 9. Динамика ДИКЖ – количество пациентов с ДИКЖ < 5.

тяжелой степенью тяжести кожного процесса и с поражением на проблемных локализациях (волосистая часть головы – ДИКЖ < 5 у 100 % пациентов, поражения в паховой области и межъягодичной складке – ДИКЖ < 5 у 100 % пациентов).

При проведении МРТ крестцово-подвздошных сочленений в режиме STIR с подавлением жира не было обнаружено признаков активного воспалительного процесса со стороны аксиальных поражений. Кроме того, не было отмечено прогрессирования структурных повреждений на рентгенограммах отделов позвоночника, стоп и кистей.

Установлено, что пациенты хорошо переносят терапию натакамибом. О побочных эффектах не сообщалось.

Обсуждая полученные результаты наблюдений, можно отметить, что пациенты с меньшим стажем заболевания (до 1 года), на фоне терапии натакамибом достигают PASI75, PASI90, PASI100 в более короткие сроки (сравнение с данными клинических исследований). При наличии факторов агрессивного течения псориаза (быстрое прогрессирование процесса, распространенный процесс при манифестации, отсутствие эффекта от топической терапии, постоянно прогрессирующее течение, факторы риска ПсА, субклиническое течение ПсА) раннее назначение генно-инженерной биологической терапии (натакамиба) должно рассматриваться как наиболее целесообразная стратегия. Также раннее назначение ГИБП может быть показано больным со среднетяжелым и тяжелым псориазом, с высыпаниями «проблемной локализации» (кожа лица, волосистой части головы, гениталий и ладонно-подошвенной области), с выраженным псориазическим поражением ногтевых пластинок.

В данной статье представлены результаты наблюдательного исследования, подтверждающие быструю и выраженную регрессию симптомов псориаза при применении препарата натакамиб по стандартной схеме у пациентов с проявлениями псориаза и манифестацией процесса менее 1 года, требующими особого терапевтического подхода.

Выводы

Таким образом, междисциплинарный подход, комплексная оценка состояния пациента с прогнозом активности процесса при манифестации псориаза, учет клинических

форм и коморбидных патологий, наличие повышенных рисков развития ПсА, а также раннее терапевтическое вмешательство с помощью генно-инженерных биологических препаратов (натакамиб) пациентам с тяжелым и средне-тяжелым псориазом может позволить избежать инвалидизации, выраженного снижения качества жизни, необратимых изменений суставов, будет способствовать уменьшению системного воспаления, что в перспективе может рассматриваться как вторичная профилактика развития тяжелых форм и осложнений.

Список литературы / References

1. Переверзина Н.О., Круглова Л.С., Коротаева Т.В. Эффективность и безопасность раннего назначения ингибиторов ИЛ-17А при терапии аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023. Т. 26, No 1. С. 13–24.
Pereverzina N. O., Kruglova L. S., Korotaeva T. V. Efficacy and safety of early administration of IL-17A inhibitors in the treatment of axial lesions in patients with skin psoriasis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2023. T. 26, No. 1. pp. 13–24.
2. Ritchlin C. T., Colbert R. A., Gladman D. D. Psoriatic arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957–70.
3. Переверзина Н.О., Круглова Л.С., Коротаева Т.В., Лила А.М. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориазического артрита. Часть 1. Современная ревматология. – 2022. – Т. 16. – №. 1. – С. 14–19.
Pereverzina N. O., Kruglova L. S., Korotaeva T. V., Lila A. M. Systematic review and meta-analysis: risk factors for psoriatic arthritis. Part 1. Modern rheumatology. – 2022. – Т. 16. – No. 1. – pp. 14–19.
4. Переверзина Н.О. и др. Систематический обзор и метаанализ: факторы риска развития псориазического артрита. Часть 2. Современная ревматология. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 26–33.
Pereverzina N. O. et al. Systematic review and meta-analysis: risk factors for the development of psoriatic arthritis. Part 2. Modern rheumatology. – 2022. – Т. 16. – No. 2. – P. 26–33.
5. Zabotti A., De Lucia O., Sakellariou G., et al. Predictors, risk factors, and incidence rates of psoriatic arthritis development in psoriasis patients: a systematic literature review and meta-analysis. Rheumatol Ther. 2021;8(4):1519–34.
6. Eder L, Haddad A., Rosen C.F., et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. Arthritis Rheum. 2016;68:915–23.
7. Ogdie A., Langan S., Love T., et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. Rheumatology (Oxford). 2013; 52: 568–75.
8. Переверзина, Н.О. Эффективность раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов при терапии аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Переверзина Наталья Олеговна, 2023. – 190 с. – EDN OPDZSC.
Pereverzina, N.O. The effectiveness of early administration of genetically engineered biological drugs in the treatment of axial lesions in patients with skin psoriasis: dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences / Pereverzina Natalya Olegovna, 2023. – 190 p. – EDN OPDZSC.
9. Карнаухова М.Т., Корнишева В.Г., Фролова Е.В. Псориаз и патология сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). 2023; 25 (3): 10–13.
Karnaukhova M. T., Kornisheva V. G., Frolova E. V. Psoriasis and pathology of the cardiovascular system (literature review). 2023; 25 (3): 10–13.
10. Самушия М.А., Рожкова Ю.И., Затеишчиков Д.А., Круглова Л.С., Лобанова В.М. Соматореактивная циклотимия. Вопросы конкурирующих за роль осциллятора ритма аффективной патологии соматических заболеваний: псориаз и легочная артериальная гипертензия (клинический случай). Психиатрические расстройства в общей медицине. – 2018. – N4. – С. 21–26.
Samushiya M. A., Rozhkova Yu. I., Zateyshchikov D. A., Kruglova L. S., Lobanova V. M. Somatoreactive cyclothymia. Issues of somatic diseases competing for the role of rhythm oscillator of affective pathology: psoriasis and pulmonary arterial hypertension (clinical case). Psychiatric disorders in general medicine. – 2018. – N4. – С. 21–26.
11. Пашинян А.Г., Дворников А.С., Донцова Е.В. Оценка качества жизни больных псориазом: обзор современных исследований // Лечебное дело. – 2019. – №. 2. – С. 32–35.
Pashinyan A. G., Dvornikov A. S., Dontsova E. V. Assessing the quality of life of patients with psoriasis: a review of modern research // Medical Affairs. – 2019. – No. 2. – pp. 32–35.
12. Хотко А.А., Круглова Л.С., Помазанова М.Ю., Хотко Р.А. Эффективность препарата натакамиб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза. Медицинский Алфавит. – 2020. – 6 (420). – Том № 1. – С. 28–34.
Khotko A. A., Kruglova L. S., Pomazanova M. Yu., Khotko R. A. The effectiveness of the drug natakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis. Medical Alphabet. – 2020. – 6 (420). – Vol. No. 1. – P. 28–34.
13. Псориаз. / Л.С. Круглова, А.Л. Бакулев, Т.В. Коротаева, А.М. Лила, Н.О. Переверзина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 328 с. ISBN 978–5–9704–7105–0.
Psoriasis. / L. S. Kruglova, A. L. Bakulev, T. V. Korotaeva, A. M. Lila, N. O. Pereverzina. – Moscow: GEOTAR-Media, 2022. – 328 p. ISBN 978–5–9704–7105–0.
14. Круглова Л.С., Переверзина Н.О., Руднева Н.С. Новый подход к ведению пациентов с псориазом кожи и аксиальными поражениями: ранняя диагностика и ускоренная терапия. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 6–14.
Kruglova L. S., Pereverzina N. O., Rudneva N. S. A new approach to the management of patients with skin psoriasis and axial lesions: early diagnosis and accelerated therapy. Effective pharmacotherapy. 2023; 19 (19): 6–14.
15. Чамуриева, М.Н. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования / М.Н. Чамуриева, Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. – No 6. – С. 636–642.

- Chamurlieva, M. N. Damage to the osteoarticular apparatus in patients with psoriasis according to the PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) screening questionnaire and rheumatological clinical and instrumental examination / M. N. Chamurlieva, E. Yu. Loginova, T. V. Korotaeva // Scientific and practical rheumatology. – 2014. – Т. 52. – №. 6. – С. 636–642.
16. Абдуганиева Д.И., Бакулев А.А., Белоусова Е. А. и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Современная ревматология. 2020; 14 (3): 7–18.
- Abdulganieva D. I., Bakulev A. A., Belousova E. A. and others. Early prescription of genetically engineered biological drugs for immunoinflammatory diseases: possibilities and prospects. Experts' position. Modern rheumatology. 2020; 14 (3): 7–18.
17. Круглова Л. С., Львов А. Н. Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заболеванием. Обзор литературы. Медицинский алфавит № 26 / 2019, том № 2. Дерматология.
- Kruglova L. S., Lvov A. N. Early diagnosis of psoriatic arthritis and the possibility of disease control. Literature review. Medical alphabet No. 26 / 2019, volume No. 2. Dermatology
18. Круглова Л. С., Хотко А. А., Петрий М. А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псoriasisом // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. – №. 7. – С. 25–28.
- Kruglova L. S., Khoiko A. A., Petriy M. A. Early administration of genetic engineering biological therapy to patients with psoriasis // Medical alphabet. – 2019. – Т. 1. – No. 7. – pp. 25–28.
19. Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. J Drugs Dermatol. 2014 Jul;13(7):848–53.
20. Переверзина Н. О., Круглова Л. С. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов пациентам с псoriasisом кожи и аксиальными поражениями. Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 39. – С. 6–12.
- Pereverzina N. O., Kruglova L. S. Early administration of genetically engineered biological drugs to patients with skin psoriasis and axial lesions. Effective pharmacotherapy. – 2023. – Т. 19, No. 39. – P. 6–12.

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

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

Переверзина Наталья Олеговна, к.м.н., кафедра дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: natalia.pereverzina@gmail.com. eLibrary SPIN: 8923-7850. ORCID: 0000-0003-1563-9475

Руднева Наталья Сергеевна, к.м.н., главный врач, главный внештатный специалист дерматовенеролог², косметолог Министерства здравоохранения Тульской области, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, курса дерматовенерологии³. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0001-9638-2290

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента РФ, Москва

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

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

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

Для цитирования: Круглова Л. С., Переверзина Н. О., Руднева Н. С. Эффективность натакимаба у пациентов с псoriasisом и длительностью заболевания до 1 года: реализация стратегии раннего назначения генно-инженерной биологической терапии. Медицинский алфавит. 2024; (9): 19–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-19-25>

About authors

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

Pereverzina Natalya O., PhD Med, Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: natalia.pereverzina@gmail.com. eLibrary SPIN: 8923-7850. ORCID: 0000-0003-1563-9475

Rudneva Natalya S., PhD Med, chief physician, chief freelance specialist dermatovenereologist², cosmetologist of the Ministry of Health of the Tula region, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Course of Dermatovenereology³. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru. ORCID: 0000-0001-9638-2290

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department

of the President of Russia, Moscow, Russia

²Tula Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary, Tula, Russia

³Tula State University, Tula, Russia

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

For citation: Kruglova L. S., Pereverzina N. O., Rudneva N. S. Efficacy of natakimab in patients with psoriasis and disease duration up to 1 year: implementation of a strategy for early prescription of genetic engineering biological therapy. Medical alphabet. 2024; (9): 19–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-19-25>

DOI: 10.33667/2078-5631-2024-9-25-30

«Пламенеющий скальп»: актуальность, место в клинической систематике, подходы к терапии

А. Н. Львов^{1,2}, А. Д. Левина¹, А. А. Скандарян³

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Одной из разновидностей чувствительной кожи является синдром «пламенеющего скальпа» – наиболее выраженный субъективный симптомокомплекс тактильных ощущений в проекции кожи волосистой части головы. Наиболее частыми проявлениями этого синдрома, значительно снижающего качество жизни пациентов, являются жжение, зуд, боль, триходиния, покраснение по типу приливной и стойкой эритемы, легкое шелушение и иногда выпадение волос. Формирование «пламенеющего скальпа» гетерогенно и может быть ассоциировано с коморбидными дерматозами (себорейный дерматит, экзема, atopический дерматит, псoriasis, розацеа, грибковая и бактериальная контаминация, alopecia и др.), органной и висцеральной патологией (сахарный диабет, рассеянный склероз, опухоли центральной нервной системы, паранеопластические состояния, иммунодефициты и др.), психосоматическими отклонениями (конверсионные расстройства, сенсоипохондрия, соматоформный зуд) и средовыми влияниями (аквагенный зуд, ультрафиолетовое излучение). На данный момент нет общих рекомендаций по лечению «пламенеющего скальпа»; для длительного сопроводительного лечения и профилактики перспективны средства лечебной косметики, нормализующие микробиом, обладающие противозудным и противовоспалительным эффектом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром «пламенеющего скальпа», чувствительная кожа волосистой части головы, зуд, нейропептиды, полидоканал.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

“Burning scalp” syndrome: relevance, place in clinical taxonomy and therapeutic approaches

A. N. Lvov^{1,2}, A. D. Levina¹, A. A. Skandaryan³

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

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

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

SUMMARY

One of the sensitive skin types is the “burning scalp” syndrome. It is the most expressed subjective symptom complex of tactile sensations in the projection of the skin of the scalp. The most common manifestations of this syndrome, which significantly reduces the quality of patient’s life, are burning, itching, pain, trichodynia, redness like flushing and persistent erythema, mild exfoliation and hair loss sometimes. The “burning scalp” formation is heterogeneous and can be associated with comorbid dermatoses (seborrheic dermatitis, eczema, atopic dermatitis, psoriasis, rosacea, fungal and bacterial contamination, alopecia, etc.), organ and visceral pathology (diabetes mellitus, multiple sclerosis, tumors of the central nervous system, paraneoplastic conditions, immunodeficiencies, etc.), psychosomatic abnormalities (conversion disorders, sensory hypochondria, somatoform pruritus) and environmental influences (aquagenic pruritus, ultraviolet radiation). Now, there are no general recommendations for the “burning scalp” treatment. For long-term accompanying treatment and prevention, therapeutic cosmetics that normalize the microbiome and have antipruritic and anti-inflammatory effects are promising.

KEYWORDS: “burning scalp” syndrome, sensitive scalp, pruritus, neuropeptides, polidocanol.

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

Кожа волосистой части головы (ВЧГ) – частый объект для проекции различных телесных ощущений, таких как зуд, жжение, покалывание, стянутость и боль в ответ на различные физические, химические и термические факторы. Данные ощущения являются клиническими проявлениями «чувствительной кожи», которая, согласно Международному Форуму по Изучению Зуда (IFSI), определяется как синдром [1].

По статистике, обращения пациентов по поводу чувствительной кожи ВЧГ составляют внушительную часть в практике врачей-дерматологов. Так, в 2011 году во Франции с помощью анкеты 3S (Sensitive Scalp Score), состоящей из пяти вопросов с градуированными ответами от 0 до 4, был проведен опрос среди 2117 человек для оценки степени тяжести и симптоматики синдрома чувствительной кожи головы [2]. Около трети опрошенных указали, что страдают повышенной чувствительностью кожи ВЧГ. Кроме того, было выявлено, что частыми симптомами оказывались зуд и покалывание. В ряде случаев синдром чувствительной кожи ВЧГ ассоциировался с некоторыми заболеваниями кожи ВЧГ.

Также во Франции в 2008 году было проведено исследование, в котором приняли участие 1011 пациентов. Из них 44,2% заявили, что страдают чувствительной кожей ВЧГ, среди них 47,4% женщин и 40,8% мужчин [3]. Как было отмечено, чувствительная кожа ВЧГ в значительной степени связана с выпадением волос. Отметим, что выпадение волос, алопеции широко распространены в популяции как хроническое заболевание (с генетической предрасположенностью) и как побочный эффект (например, при лечении некоторыми антидепрессантами), что отражается на качестве жизни пациентов [4]. Ранее, в 2002 году, швейцарские ученые обнаружили, что из 403 обследованных пациентов 20% женщин и 9% мужчин сообщили о «боли в волосах», причем независимо от причины и активности выпадения волос [5].

Чувствительная кожа ВЧГ может быть первичной (при отсутствии сопутствующих заболеваний кожи головы) и вторичной, вызванной такими состояниями, как,

псориаз, себорейный и атопический дерматиты, алопеция и др. Среди триггеров встречаются эндогенные (например, стресс, эмоциональные или психопатологические нарушения) и экзогенные (например, ультрафиолет, косметика, химический ожог). Так, в исследовании чувствительной кожи, проведенном в 2008 году, было подсчитано, что в качестве триггерных факторов встречались: холод (66%), тепло (28%), стресс (61%), пребывание на солнце (51%), ветер (42%), вода из душа (29%) или бассейна (40%), мыло (42%), косметика (28%) и загрязнение (18%) [6]. Кроме того, чувствительная кожа ВЧГ может выступать как дерматром (при опухолях различной локализации и генеза, неврологической патологии, эндокринопатиях, иммунодефицитных состояниях и др.)

Патофизиология кожи ВЧГ до сих пор остается недостаточно изученной. Предполагается, что в основе чувствительной кожи головы лежат нарушение эпидермального барьера и нейросенсорная дисфункция кожи [7]. Дисфункция кожного барьера и микробиома кожи головы приводит к увеличению трансэпидермальной потери воды [8], проникновению аллергенов, тем самым активируя иммунный ответ, и вызывает патологические состояния, например, связанные с зудом. Также было выявлено, что у пациентов с чувствительной кожей ВЧГ повышены уровень pH и выработка кожного сала (свободные жирные кислоты, холестерин, эфир и сквален), по данным флуоресцентного метода увеличена экспрессия порфиринов, отмечаются гиперколонизация *Propionibacterium aspes* при пониженном бактериальном разнообразии (микробиомный дисбаланс) [9].

Переходя к нейросенсорной дисфункции кожи, важно обратить внимание на то, что волосные фолликулы – специализированные механосенсорные органы [10], окруженные сенсорными нервами, которые выполняют как механосенсорные функции, так и регулируют естественную эволюцию стволовых клеток волосных фолликулов [11]. С другой стороны, нельзя исключать роль

сугубо психопатологического фактора в заболевании волос: клинически спектр коморбидных психических расстройств локализуется преимущественно в пределах невротического и аффективного регистров. С точки зрения нейробиологии, установлено, что волосяные фолликулы способны синтезировать собственные гормоны стресса: адренкортикотропный гормон (АКТГ), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и кортизол [12]. В ответ на стресс высвобождаются субстанция Р (SP) и факторы роста нервов – как системно, так и локально из перифолликулярных нервных волокон [13].

Все кожные сенсорные нейроны – как миелинизированные (А-бета, А-дельта), так и немиелинизированные (С) типы – транспортируют стимулы через специфические рецепторы, в частности ионные каналы переходного рецепторного потенциала (TRP), в том числе TRPV1 и TRPV3, которые экспрессируются сенсорными нейронами, кератиноцитами [14, 15, 16], а также волосяными фолликулами и др. [17, 18] Иммунный ответ активирует канал TRPV1, индуцирующий высвобождение субстанции Р, других нейрпептидов и провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL) – 2, IL-23, IL-31, интерферон-гамма и др.), вызывает нейрогенное воспаление и приводит к сенсорным ощущениям. Вдобавок, в немиелинизированных нервных волокнах субстанция Р запускает дегрануляцию тучных клеток с последующим высвобождением гистамина, что приводит к гиперемии, отеку и зуду. Важно учитывать нейробиологические аспекты зуда, приводящие к порочному кругу: возникновение зуда, расчесывание, нарушение эпидермального барьера, выброс гуморальных провоспалительных факторов и возбуждение нервных окончаний С-типа [19].

Частным, не частым, но наиболее клинически импренированным случаем чувствительной кожи ВЧГ является «пламенеющий скальп» (*«burning scalp syndrome»*, *«red scalp»*) – сложно диагностируемое состояние нарушенной чувствительности кожи головы, встречающееся в повседневной дерматологической практике, но до сих пор остающееся мало изученным. Впервые это заболевание было описано в 1987 году датскими исследователями К. Теструпом-Педерсенем (К. Thestrup-Pedersen) и Н. Хьёртом (Н. Hjorth) [20]. Распространенными симптомами «пламенеющего скальпа» являются, прежде всего, покраснение, жжение, зуд, боль и триходиния. Также этот синдром может сопровождаться диффузным поредением

волос. Один из наиболее значимых триггерных факторов – воздействие ультрафиолетового излучения. При дерматоскопии у пациентов с синдромом «пламенеющего скальпа» наблюдаются эритема, телеангиэктазии, фолликулярные папулы и пустулы, при гистологическом исследовании выявляются венулы и периваскулярный инфильтрат [21].

В 2000 году R. Grimalt и соавт. провели исследование с участием 18 пациентов с «пламенеющим скальпом» и сопутствующим выпадением волос, но без диагностированных кожных заболеваний [22]. Покраснение кожи головы связывалось с андрогенетической алопецией у 13 из 18 пациентов. Было высказано предположение о роли хронического воздействия ультрафиолетового излучения на участки кожи головы, лишенные волос: при проведении трихоскопии в фотоповрежденной коже выявлялись извитые и расширенные сосуды. Также некоторые пациенты сообщали о дискомфорте на коже головы или о триходинии (патологическое состояние, при котором в момент касания участков кожи, покрытых волосами, возникает некое неприятное ощущение, скорее классифицируемое как боль).

Дифференциальную диагностику «пламенеющего скальпа» следует проводить со следующими кожными заболеваниями: контактный дерматит, себорейный дерматит, псориаз, красный плоский лишай, розацеа, экзема, красная волчанка и дерматомиозит. Еще одним значимым объектом для дифференциального диагноза может быть дизестезия скальпа (*Scalp dysesthesia*) – сугубо субъективное, аномальное ощущение в проекции кожи головы при отсутствии каки бы то ни было интегументных проявлений. Дизестезия характеризуется жжением и зудом и также может быть связана с различными нейрогенными и/или психогенными причинами [23]. На наш взгляд, согласно природе и клинике состояний, понятия «пламенеющего скальпа» и «дизестезии скальпа» тождественны.

На сегодняшний день нет единых доказательных рекомендаций по лечению чувствительной кожи ВЧГ и «пламенеющего скальпа». Тем не менее, предложены различные методы лечения чувствительной кожи ВЧГ с выделением трех необходимых этапов: ухода за чувствительной кожей ВЧГ, местного и системного лечения, представленные в *таблице 1* [24].

Важно отметить, что пациенты с синдромом «пламенеющего скальпа» весьма резистентны к терапии, в том числе сильнодействующими топическими стероидами и сугубо

Таблица 1

Этап 1. Уход	Этап 2. Топическое лечение	Этап 3. Системное лечение
Избегать/исключить раздражающей косметики	Ботулинический токсин	Амитриптилин 25–150 мг/день
Исключить использование выпрямителей для волос	Капсаицин 0,025–1%	Кортикостероиды 0,5 мг/кг/день
Уменьшить воздействие триггерных факторов	Мезотерапия с обогащенной аутоплазмой	Доксепин 25–150 мг/день
Использовать увлажняющие продукты с гиалуроновой кислотой, маслами или керамидами	Пимекролимус (крем)	Габапентин 300–2400 мг/день
Использовать нераздражающие шампуни	Топические анестезирующие средства	Налтрексон 1–5 мг/день
	Топические противозудные препараты (включая полидоканол)	Прегабалин 150–300 мг/день
	Топические ГКС (рекомендовано использовать только коротким курсом)	Пропранолол 10 мг/день
		Венлафаксин 37,5–300 мг/день

антисеборейными средствами. В качестве вариантов лечения «пламенеющего скальпа» и дизестезии используются пимекролимус и мезотерапия с обогащенной аутоплазмой [25], ботулинотерапия (вероятно, действует за счет ингибирования высвобождения нейропептидов, что приводит к уменьшению нейропатического компонента боли) [26]. Также было описано успешное лечение пламенеющего скальпа тетрациклином *per os* [27] и лечение дизестезии низкими дозами прегабалина внутрь, амитриптилина, лидокаина и кетамина местно [28]. Очевидно, эффективное лечение синдрома «пламенеющего скальпа» должно включать в себя комплексный подход, направленный как на устранение сенсорных ощущений и провоцирующих факторов, так и на коррекцию психокоморбидности, что приведет к улучшению качества жизни пациента. Базовый принцип лечения включает устранение отягчающих, триггерных факторов и адекватное лечение сопутствующих соматических заболеваний. Местные препараты являются основой лечения [29].

На российском рынке появились новые инновационные средства серии «Себолепт» для лечения себорейного дерматита, а также для состояний кожи головы, сопровождающиеся зудом. Себолепт в составе содержит два противогрибковых компонента, пироктон оламин и климбазол, а также местный противозудный компонент полидоканол. Имеет физиологический pH 5,5, для поддержания баланса pH кожи головы.

Использование шампуня с оптимальным pH (4,5–6,0) снижает секрецию сериновых протеаз, которые могут вызывать зуд кожи головы [30]. Ряд статей подтверждают эффективной снятие зуда кожи головы за счет средств, содержащих полидоканол, подобный шампунь, может временно уменьшить зуд кожи головы. Полидоканол, антагонист рецептора-2, активируемого протеазой,

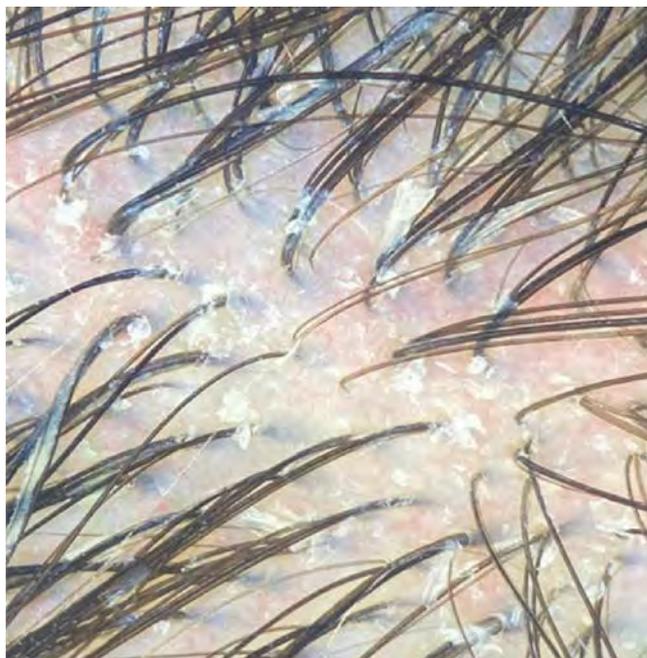


Рисунок 1. Трихоскопическая картина у пациентки Н., 28 лет.. Обращает на себя внимание пери- и межфолликулярное шелушение, без признаков выраженного воспаления.

представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество с местным противозудным действием. [31, 32, 33]

В ряде исследований продемонстрировал противозудную эффективность и пироктон оламин, обладающий, прежде всего, противомикробной и противовоспалительной активностью. [34, 35, 36]. Также показано уменьшение выпадения волос и увеличение их количества на коже головы после применения шампуня с пироктон оламином [37].

Таким образом, Себолепт обладает двойным противозудным действием: прямое противозудное действие развивается уже через 5 минут благодаря полидоканолу, опосредованный противозудный эффект за счет пироктон оламина, а также климбазола осуществляется за счет этиотропного действия и элиминации *Malassezia*.

Шампуни серии Себолепт подтвердили свою противогрибковую эффективность в исследовании *in vitro* на тест-культурах грибов рода *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa* и *Malassezia restricta*. Результаты исследования показали высокую эффективность исследуемых образцов шампуней при их использовании в медицинской практике для лечения заболеваний кожи волосистой части головы [38].

Приводим наше клиническое наблюдение.

Пациентка Н., 28 лет, обратилась с жалобами постоянного монотонного зуда в области волосистой части головы.

Считает себя больной с 2017 года, когда впервые отметила повышенную жирность кожи волосистой части головы и зуд. К врачам по этому поводу не обращалась. Самостоятельно подбирала домашний уход без видимой положительной динамики.

С 2020 года стала ощущать ярко выраженный зуд и заметила выпадение волос после родов и стрессовой ситуации. Обратилась к дерматологу. Был выставлен диагноз «себорейный дерматит» и назначено противосеборейное лечение без эффекта. Также использовала различные уходовые средства и антигистаминные препараты для уменьшения симптомов в области волосистой части головы, но также без результата. Со слов пациентки, выпадение волос прекратилось, но зуд сохранялся.

При обращении был проведен детальный опрос, в процессе которого было выявлено, что пациентка любит загорать и находится на солнце без головного убора. Последний раз на отдыхе летом 2023 года пациентка обгорела, обнаружила, что тон кожи головы по проборам приобрел розоватый оттенок, который сохранялся в течение полугода, отметила, что зуд на коже головы все это время не прекращался. Также с конца осени 2023 года во время сушки волос феном пациентка периодически стала отмечать пароксизмальные ощущения жара, жжения и боли на коже головы.

На момент осмотра: слегка эритематозная кожа волосистой части головы по проборам. Тест натяжения (pull-test): отрицательный.

При трихоскопии: состояние кожи головы – жирная, пери- и межфолликулярное шелушение, желтые чешуйки, телеангиэктазии (рис. 1).

Диагноз: «пламенеющий скальп», себорейный дерматит. Подобраны средства лечебной косметики, обладающие противозудным, противовоспалительным и себорегулирующим действием. Были назначены: Себалефт шампунь от перхоти 2 раза в неделю, Себалефт шампунь ежедневный между применениями и Себалефт бальзам-ополаскиватель после каждого применения, в течение 4-х недель с эффектом.

Пациентке также была назначена консультация у психотерапевта. Заключение психотерапевта:

Пациентка с детства отличалась выраженными демонстративными чертами личности, отмечалась склонность к соматизации симптомов. Так, на фоне выраженных психоэмоциональных переживаний отмечала у себя ощущение отчетливого «кома» в горле (*Globus Hystericus*) и «кома» в эпигастрии. Также на фоне выраженных стрессов отмечала у себя единичные панические атаки, сопровождающиеся обильной соматовегетативной симптоматикой.

После очередной серии стрессов (развод, коронавирусная инфекция, роды), стала отмечать у себя постоянный монотонный зуд волосистой части головы, который усиливался также при психоэмоциональных нагрузках и когда пациентка «обращала на него внимание». Отдельно стоит отметить, что, когда пациентка «отвлекалась» на какую-либо деятельность, интенсивность зуда снижалась. Периодически отмечала, что «зуд» сменялся ощущением «жжения», что дополнительно указывает на влияние соматизации в состоянии пациентки.

Диагноз: конверсионное расстройство у личности с демонстративной акцентуацией.

Через 4 недели использования средств серии Себалефт, субъективно зуд, боль и жжение на коже головы редуцировались. Объективно эритема, шелушение и повышенная жирность кожи головы отсутствовали.

Заключение

Синдром чувствительной кожи ВЧГ чаще встречается у женщин, а его наиболее распространенными сенсорными ощущениями являются зуд, покалывание и боль. Частный случай чувствительной кожи ВЧГ – синдром «пламенеющего скальпа», может встречаться в дерматологической, косметологической и трихологической практике, но еще недостаточно изучен. «Пламенеющий скальп» характеризуется эритемой кожи ВЧГ, зудом, покалыванием, болью и другими симптомами. Данный показательный набор симптомов может проявляться в структуре самостоятельного заболевания, так и быть в сочетании с другими кожными, висцеральными и психосоматическими расстройствами. Предполагается взаимосвязь между сенсорной чувствительностью и реактивностью сосудов кожи. Особым триггерным фактором пламенеющего скальпа является хроническое воздействие ультрафиолетового излучения. Все это оказывает влияние на психопатологическое состояние пациента, которое отражается на качестве его жизни. Для лечения синдрома «пламенеющего скальпа» важна комплексная терапия с учетом патогенетических и клинических особенностей.

Серия средств Себалефт продемонстрировала выраженный клинический эффект при зуде и гиперчувствительности волосистой кожи головы.

Список литературы / References

- Misery L., Ständer S., Szepletowski J. C., et al. Definition of Sensitive Skin: An Expert Position Paper from the Special Interest Group on Sensitive Skin of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:4–6. doi: 10.2340/00015555–2397.
- Misery L., Rahhali N., Ambronati M., Black D., Saint-Martory C., Schmitt A.-M., Taieb C. Evaluation of Sensitive Scalp Severity and Symptomatology by Using a New Score. *JEADV.* 2011;25(11):1295–8. doi: 10.1111/j.1468–3083.2010.03968.x.
- Misery L., Sibaud V., Ambronati M., Macy G., Boussetta S., Taieb C. Sensitive Scalp: Does this Condition Exist? An Epidemiological Study. *Contact Dermatitis.* 2008;58(4):234–8. doi: 10.1111/j.1600–0536.2007.01288.
- Потекаев Н. Н., Жукова О. В., Романова Ю. Ю., Фриго Н. В., Гаджигорова А. Г., Романов Д. В., Львов А. Н. Алопеции и сопутствующие психосоматические расстройства: диагностика и дифференцированная терапия. Москва, 2022. С. 7–8, 17.
- Potekaev N. N., Zhukova O. V., Romanova Yu. Yu., Frigo N. V., Gadzhigorova A. G., Romanov D. V., Lvov A. N. Alopecia and associated psychosomatic disorders: diagnosis and differentiated therapy. Moscow, 2022. pp. 7–8, 17.
- William B., Trüeb R. M. Hair Pain (Trichodynia): Frequency and Relationship to Hair Loss and Patient Gender. *Karger Hospital Collection 2002, Karger e-Journal.* 2002;205(4):374–377. doi: 10.1159/000066437.
- Saint-Martory C., Roguedas-Contios A. M., Sibaud V., Degouy A., Schmitt A. M., Misery L. Sensitive Skin is Not Limited to the Face. *British Journal of Dermatology.* 2008;158(1):130–133. doi: 10.1111/j.1365–2133.2007.08280.x.
- Talagas M., Misery L. Role of Keratinocytes in Sensitive Skin. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:108. doi: 10.3389/fmed.2019.00108.
- Ständer S., Schneider S. W., Weishaupt C., Luger T. A., Misery L. Putative Neuronal Mechanisms of Sensitive Skin. *Experimental Dermatology.* 2009;18(5):417–23. doi: 10.1111/j.1600–0625.2009.00861.
- Ma L., Guichard A., Cheng Y., et al. Sensitive Scalp is Associated with Excessive Sebum and Perturbed Microbiome. *Journal of Cosmetic Dermatology (JCD).* 2018;18(3):922–928. doi: 10.1111/jocd.12736.
- Abraira V., Ginty D. The Sensory Neurons of Touch. *Neuron.* 2013;79(4):618–39. doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.051.
- Sangbum P. Hair Follicle Morphogenesis During Embryogenesis, Neogenesis, and Organogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:933370. doi: 10.3389/fcell.2022.933370.
- Jafferany M., Patel A. Trichopsychodermatology: The Psychiatric and Psychosocial Aspects of Hair Disorders. *Dermatol Ther.* 2020 Jan;33(1):e13168. doi: 10.1111/dth.13168. Epub 2019 Nov 25.
- Trüeb R. M. Telogen Effluvium and Trichodynia (Letter). *Dermatology.* 1998;196:374–375.
- Peier A. M., Reeve A. J., Andersson D. A., Moqrach A., Earley T. J., Hergarden A. C., Story G. M., Colley S., Hogenesch J. B., McIntyre P., Bevan S., Papapoulian A. A Heat-Sensitive TRP Channel Expressed in Keratinocytes. *Science.* 2002;296(5575):2046–9. doi: 10.1126/science.1073140.
- Smith G. D., Gunthorpe M. J., Kelsell R. E., Hayes P. D., Reilly P., Facer P., Wright J. E., Jerman J. C., Walhin J.-P., Ooi L., Egerton J., Charles K. J., Smart D., Randall A. D., Anand P., Davis J. B. TRPV3 is a Temperature-Sensitive Vanilloid Receptor-like Protein. *Nature.* 2002;418(6894):186–90. doi: 10.1038/nature00894.
- Talagas M., Misery L. Role of Keratinocytes in Sensitive Skin. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:108. doi: 10.3389/fmed.2019.00108.
- Ständer S., Moormann C., et al. Expression of Vanilloid Receptor Subtype 1 in Cutaneous Sensory Nerve Fibers, Mast Cells, and Epithelial Cells of Appendage Structures. *Exp Dermatol.* 2004;13(3):129–39. doi: 10.1111/j.0906–6705.2004.0178.x.
- Bodo E., Biro T., Telek A., Czifra G., et al. A Hot New Twist to Hair Biology: Involvement of Vanilloid Receptor-1 (VR1/TRPV1) Signaling in Human Hair Growth Control. *Am J Pathol.* 2005;166:985e98. doi: 10.1016/S0002–9440(10)62320–6.
- Коваленко Ю. А., Круглова Л. С., Шатохина Е. А. Современные представления о механизмах развития и фармакотерапии кожного зуда. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021. Т. 20. № 1. С. 90–96.
- Kovalenko Yu. A., Kruglova L. S., Shatokhina E. A. Modern ideas about the mechanisms of development and pharmacotherapy of skin itching. *Clinical dermatology and venereology.* 2021. T. 20. No. 1. P. 90–96.
- Thestrup-Pedersen K., Hjorth N. Rod skalp. En ikke tidligere beskrevet harbundssygdom? *Ugeskr Laeger.* 1987;149:2141–2142.
- Oberholzer P. A., Nobbe S., Trüeb R. M., et al. Red Scalp Disease – A Rosacea-Like Dermatitis of the Scalp? Successful Therapy with Oral Tetracycline. *Karger.* 2009;219:179–181. doi: 10.1159/000228319.
- Grimall R., Lacueva L., Hasmann G., Ferrando J. Red Scalp Syndrome. *Annu Meet Eur Hair Res Soc. Barcelona, 2000.* F11. P. 22.
- Ju T., Vander Does A., Yosipovitch G. Scalp Dysesthesia: A Neuropathic Phenomenon. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):790–796. doi: 10.1111/jadv.17985.
- Neves Souza E., et al. Sensitive Scalp and Trichodynia: Epidemiology, Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Skin Appendage Disord.* 2023;9(6):407–415. doi: 10.1159/000533795.
- Guerra-Tapia A., González-Guerra E. Sensitive Scalp: Diagnosis and Practical Management. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114(2):141–146. doi: 10.1016/j.ad.2022.09.009.
- Phan K., Lin M. J. Botulinum Toxin for Scalp Dysesthesia. *J Cutan Aesthet Surg.* 2022;15(1):95–96. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_197_20.
- Unni M. Red Scalp Disease: A Rare New Itchy Dermatitis. *25th World Congress of Dermatology.* Singapore, 2023.
- Misaki Kinoshita-Ise M., Shear N. H. Diagnostic and Therapeutic Approach to Scalp Dysesthesia: A Case Series and Published Work Review. *The Journal of Dermatology.* 2019; 46(6):526–530. doi: 10.1111/1346–8138.14901.
- Rattanakaemakorn P., Suchonwanit P. Scalp Pruritus: Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Biomed Res Int.* 2019 Jan 15;2019:1268430. doi: 10.1155/2019/1268430. PMID: 30766878; PMCID: PMC6350598

30. Ali, S., Yosipovitch, G. (2013). Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. *Acta Dermato Venereologica*, 93(3), 261–267. doi: 10.2340/00015555-1531
31. Schweiger D, Baufeld C, Drescher P, Oltrogge B, Höpfner S, Mess A, Lütke J, Rippe F, Filbry A, Max H. Efficacy of a new tonic containing urea, lactate, polidocanol, and glycyrrhiza inflata root extract in the treatment of a dry, itchy, and subclinically inflamed scalp. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26(2):108–18. doi: 10.1159/000348473. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23549137.
32. Misery, L. (2016). Itch in Special Skin Locations Management. *Current Problems in Dermatology*, 111–115. doi:10.1159/000446051
33. Rattanakaemakorn P, Suchonwanit P. Scalp Pruritus: Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Biomed Res Int*. 2019 Jan 15;2019:1268430. doi: 10.1155/2019/1268430. PMID: 30766878; PMCID: PMC6350598.]
34. Schmidt-Rose T, Braren S, Fölster H, Hillemann T, Oltrogge B, Philipp P, Weets G, Fey S. Efficacy of a piroctone olamine/climbazol shampoo in comparison with a zinc pyrithione shampoo in subjects with moderate to severe dandruff. *Int J Cosmet Sci*. 2011 Jun;33(3):276–82. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00623.x. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21272039.
35. Piquero-Casals J, Hexsel D, Mir-Bonafé JF, Rozas-Muñoz E. Topical Non-Pharmacological Treatment for Facial Seborrheic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Sep;9(3):469–477. doi: 10.1007/s13555-019-00319-0. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31396944; PMCID: PMC6704200
36. Piquero-Casals J, La Rotta-Higuera E, Francisco Mir-Bonafé J, Rozas-Muñoz E, Granger C. Non-Steroidal Topical Therapy for Facial Seborrheic Dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2020 Jun 1;19(6):658–660. doi: 10.36849/JDD.2020.10.36849/JDD.2020.5121. PMID: 32574015.
37. Davis MG, Piliang MP, Bergfeld WF, Caterino TL, Fisher BK, Sacha JP, Carr GJ, Moulton LT, Whittenbarger DJ, Punyani S, Schwartz JR. Scalp application of the antioxidant piroctone olamine reduces hair shedding in an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Int J Cosmet Sci*. 2021 Nov;43 Suppl 1: S26-S33. doi: 10.1111/jics.12737. PMID: 34424549.
38. Нецаева О. В., Шнайдер Д. А. Оценка противогрибковой активности шампуней себолопт в отношении основных возбудителей себореи в условиях in vitro. *Успехи медицинской микологии*. 2023. Т. 24. С. 305–308.
39. Nechaeva O. V., Schneider D. A. Evaluation of the antifungal activity of Sebolept shampoos against the main causative agents of seborrhea in vitro. *Advances in medical mycology*. 2023. Т. 24. pp. 305–308.

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Львов Андрей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, начальник отдела аспирантуры и ординатуры¹, главный научный сотрудник². E-mail: alvov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3875-4030

Левина Анна Дмитриевна, очный аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: anetlevina@mail.ru. ORCID: 0009-0008-2263-676X

Скандарян Антон Арменович, ассистент кафедры психиатрии и психосоматики института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского³. E-mail: anton.skandaryan@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0043-0564

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента РФ, Москва

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

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

Автор для переписки: Левина Анна Дмитриевна. E-mail: anetlevina@mail.ru

About authors

Lvov Andrey N., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology, head of Dept of Postgraduate and Residency Studies¹ chief researcher². E-mail: alvov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3875-4030

Levina Anna D., postgraduate student at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: anetlevina@mail.ru. ORCID: 0009-0008-2263-676X

Skandaryan Anton A., assistant at Dept of Psychiatry and Psychosomatics of Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky³. E-mail: anton.skandaryan@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0043-0564

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

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

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

Corresponding author: Levina Anna D., E-mail: anetlevina@mail.ru

Для цитирования: Львов А. Н., Левина А. Д., Скандарян А. А. «Пламенеющий скальп»: актуальность, место в клинической систематике, подходы к терапии. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-25-30>

For citation: Lvov A. N., Levina A. D., Skandaryan A. A. "Burning scalp" syndrome: relevance, place in clinical taxonomy and therapeutic approaches. *Medical alphabet*. 2024; (9): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-25-30>



Влияние экспозом-факторов на течение акне

Н. В. Грязева¹, А. В. Безбородова¹, В. Э. Казарян¹, М. С. Круглова²

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

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

РЕЗЮМЕ

Кожа, представляя собой пограничный орган, который обеспечивает защитную функцию и постоянно подвергается воздействию окружающей среды. В научной литературе для описания экзогенных факторов применяется общепризнанный термин «экспозом-факторы». Воздействуя на кожный барьер и микробиоту кожи, они оказывают существенное влияние на течение акне, что подтверждается многочисленными исследованиями. Под термином «экспозом» понимают совокупную меру воздействия окружающей среды и связанных с ней биологических реакций на человека на протяжении всей жизни. Идентификация наиболее часто встречающихся факторов, повышающих риск развития акне, и уменьшение их воздействия на кожу является неотъемлемой частью в решении проблемы лечения акне. В статье приведены данные обзора литературы и собственных исследований по изучению влияния экспозом-факторов на течение акне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, кожа, экспозом-факторы

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of exposure factors on acne

N. V. Gryazeva¹, A. V. Bezborodova¹, V. E. Kazaryan¹, M. S. Kruglova²

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

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

SUMMARY

The skin, being a border organ that provides a protective function and is constantly exposed to the environment. In the scientific literature, the generally accepted term "exposome factors" is used to describe exogenous factors. By influencing the skin barrier and skin microbiota, they have a significant impact on the course of acne, which is confirmed by numerous studies. The term "exposure" is understood as the total measure of exposure to the environment and associated biological reactions on a person throughout life. Identification of the most common factors that increase the risk of developing acne and reducing their impact on the skin is an integral part in solving the problem of acne treatment. The article presents data from a literature review and our own research on the influence of exposure factors on the course of acne.

KEYWORDS: acne, skin, exposome-factors

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

Введение

Актуальность проблемы и вопрос выбора эффективной терапии акне не вызывает сомнений, поскольку данное заболевание по праву является одним из самых распространенных дерматозов. По современным оценкам, около 4–10% всего населения так или иначе сталкивается с акне на разных этапах своей жизни, в частности, наибольшая вероятность проявления заболевания (85%) фиксируется в препубертатный и пубертатный периоды [1]. Как известно, акне относится к хроническим воспалительным дерматозам и характеризуется образованием открытых или закрытых комедонов, а также воспалительными элементами в виде папул, пустул и узлов. Современная концепция патогенеза предполагает наличие воспаления, гиперколонизации условно-патогенными бактериями *Cutibacterium acnes*, фолликулярного гиперкератоза и повышенной продукции кожного сала. Таким образом, для увеличения эффективности лечения акне специалисты должны уделять особое внимание факторам, приводящим к ухудшению течения заболевания, снижать их влияние, находить механизмы управления ими и разрабатывать на основе полученных знаний передовые методы терапии, нацеленные на новые мишени.

Технологический прогресс обуславливает не только развитие всех элементов социально-экономической составляющей жизни людей, но и несет в себе риски кратного увеличения уровня негативного воздействия экзогенных факторов на организм человека. Очевидно, кожа, представляя собой пограничный орган, который обеспечивает защитную функцию и постоянно подвергается воздействию окружающей среды и других внешних раздражителей. Так, например, на сегодняшний день влияние экзогенных факторов на течение многих хронических заболеваний оценивается почти в 80%, а на долю генетических факторов приходится всего лишь 20% [2].

Исследования в этом направлении при акне активно ведутся последние несколько десятилетий. В 2005 году Dr. Wild впервые применил термин «экспозом», обозначающий совокупную меру воздействия окружающей среды и связанных с ней биологических реакций на протяжении всей жизни, включая воздействие окружающей среды, рациона питания, поведения и эндогенных процессов [3]. К наиболее значимым экспозом-факторам относятся характер питания, прием некоторых лекарственных препаратов, профессиональные факторы, загрязняющие вещества, сигаретный дым, климатические условия и факторы образа жизни [4].

Факторы питания

В последние годы в зарубежной литературе акне относят к так называемым «болезням цивилизации», тесно связанными с западным образом жизни, в частности, с высококалорийным рационом питания, характеризующимся преобладанием продуктов с высоким гликемическим индексом, насыщенных жиров и молока.

Анализ данных о питании и пищевых добавках показал, что значительно больше ($P < 0,001$) лиц с акне (48,2%, 1362/2826) ежедневно потребляли молочные продукты по сравнению с людьми, которые этого не делали (38,8%, 1494/3853) [4]. В метаанализе линейная зависимость «доза-эффект» показала, что каждая дополнительная порция молочных продуктов, цельного молока или обезжиренного молока достоверно повышает риск развития акне на 83, 13 и 26% соответственно. Все производные молока содержат такие аминокислоты, как ВССА (особенно лейцин) и метионин, а также сывороточный белок, которые повышают концентрацию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [5]. ИФР-1 является важным гормоном, влияющим на активность протеинкиназы mTOR (mammalian target of rapamycin), которая, в свою очередь, усиливает пролиферацию акроинфундибулярных кератиноцитов и влияет на основной транскрипционный фактор липогенеза – SREBP1 (sterol regulatory element-binding transcription factor 1) [6]. SREBP1 индуцирует синтез десатураз, катализирующих образование олеиновой ненасыщенной жирной кислоты, которая играет значительную роль в комедоногенезе.

Еще одно важное звено – активность андрогенов, стимулирующих секрецию кожного сала и тем самым способствующих обострению акне. Свою функцию они реализуют через андрогеновые рецепторы, ингибитором которых является фактор транскрипции FoxO1 (forkhead box protein O1). Инсулиноподобный фактор роста-1 фосфорилирует FoxO1, биологическая активность андрогенов при этом повышается [7–8].

С другой стороны, потребление продуктов с высоким гликемическим индексом ($GI > 70$) приводит к гиперинсулинемии, которая влияет на концентрацию циркулирующего ИФР-1 и на белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-3 (ИФРСБ-3), регулирующий пролиферацию кератиноцитов. При гиперинсулинемии уровень ИФР-1 увеличивается, а ИФРСБ-3, наоборот, снижается, что приводит к усиленному делению кератиноцитов и формированию фоликулярного гиперкератоза, являющегося важным звеном в патогенезе акне [9]. Группа специалистов во главе с Çetman A. A. провела исследование, которое заключалось в изучении возможных связей между гликемическим индексом, гликемической нагрузкой, потреблением молока, инсулинорезистентностью и уровнем адипонектина в патогенезе угревой сыпи. По результатам исследования был сделан вывод, что гликемический индекс и уровни гликемической нагрузки были значительно выше ($P = 0,022$ и $P = 0,001$, соответственно) у пациентов с акне, чем в контрольной группе [10]. Таким образом, диета с низким уровнем гликемической нагрузки очень важна для пациентов страдающих акне, так как рацион, исключая употребление продуктов с высоким GI, нормализует баланс между уровнями ИФР-1 и ИФРСБ-3 [11].

Лекарственные препараты

В последнее время возросла частота встречаемости акне взрослых (acne tarda). После окончания пубертатного периода у 50% женщин и у 25% мужчин могут отмечаться проявления акне [12]. Известно, что триггерным фактом в развитии заболевания чаще всего становится повышенная чувствительность рецепторов клеток сальных желез к производным тестостерона, так называемая относительная гиперандрогения [1], но также имеются данные, что с вероятностью в 8–13% причиной позднего дебюта акне у женщин является синдром поликистозных яичников, характеризующийся абсолютной гиперандрогенией [13]. В таком случае может быть целесообразным назначение терапии гормональными препаратами с антиандрогенным действием (КОК). Так, в проведенном исследовании, оральные контрацептивы были восприняты как уменьшающие угревую сыпь у 42,7% (286/677) лиц с акне, 26,5% (247/677) заявили, что КОК не оказывают никакого влияния на течение угревой сыпи, однако 20,8% (141/677) опрошенных сообщили об увеличении количества воспалительных элементов [4], что, вероятно, связано со способностью некоторых веществ в составе КОК активировать рецепторы андрогенов и усугубить течение акне. Достоверно показано, что такой способностью обладают синтетические прогестины первого поколения, такие как норэтинодренон, и гестагены второго поколения – левоноргестрел и норгестрел [14], а также их комбинации. Например, в рандомизированном исследовании левоноргестрел и этинилэстрадиол (в составе КОК), принимаемые группой сравнения, статистически значимо ($p = 0,001$) ухудшали степень тяжести акне [15]. Помимо КОК в гинекологии часто применяются внутриматочные медные спирали и гормональные внутриматочные средства, которые по сравнению с КОК повышают риск развития акне на 14 и 9% соответственно [16].

В три раза больше пациентов с акне (12,0%, 338/2826), чем без акне (3,8%, 122/3853) заявили о регулярном применении анаболических препаратов в течение 12 месяцев, предшествовавших обследованию, разница была статистически значимой ($P < 0,001$) [4]. Распространенность использования анаболических стероидов резко возрастает среди бодибилдеров (до 80%) и тяжелоатлетов (38–58%) [17], причем у 50% из них развивается фульминантное акне.

Имеются данные, что витамин B12 может способствовать развитию акне посредством снижения экспрессии генов биосинтеза витамина B12 в *Cutibacterium acnes* и повышению уровня порфиринов, стимулирующих выработку провоспалительных цитокинов [18]. А также другие препараты, такие как кортикостероиды, галогены, изониазид, литий, иммунодепрессанты могут провоцировать угревую сыпь [19].

Профессиональные факторы

Использование лечебной косметики является важной частью терапии акне, так как обладают определенной терапевтической активностью в отношении основных патогенетических звеньев заболевания, повышая эффективность лечебных мероприятий. Однако некоторые вещества

в составе косметических средств способны ухудшить течение акне, обладая комедогенным потенциалом. Например, такие вещества, как изопропилпальмитат, изопромиростат, бутилстеарат, изопропилизостеарат, децилолеат, изостеарилнеопентанат, изостеарат, изоцетилстеарат, миристант миристант, какао-масло [20].

Для поддержания защитного кожного барьера и здоровой микробиоты pH кожи должен находиться в диапазоне 5,4–5,9. Использование очищающих средств с более высоким pH (~ 8) увеличивает активность калликреина-5, что приводит к дисфункции кожного барьера и активации провоспалительных цитокинов [21]. Имеются данные, что даже использование простой водопроводной воды увеличивает pH кожи до 6 часов после использования [22].

Солнцезащитные средства также способны вызвать акнеформные поражения, в основном это вещества, входящие в состав химических фильтров. В число трех наиболее часто встречающихся аллергенов вошли бензофенон-3 (70,2 % и 64,4 % для 10 и 3-процентной концентрации, соответственно), DL-альфа-токоферол (4,8 %) и ароматизаторы (4,0 %) [23].

По данным В. Dreno et al., более половины пациентов с акне (58 % по сравнению с 33,1 % в контроле, OR: 4,99, CI 95 %: 4,28–5,81, P < 0,0001) используют скрабы и пилинги несколько раз в неделю, а 35 % (по сравнению с 16,7 % в контроле, OR: 0,44, CI 95 %: 0,39–0,48, P < 0,0001) применяют различные приспособления (жесткие щетки, очищающие электроприборы) для очищения кожи [4]. Механическое растяжение кожи индуцирует пролиферацию кератиноцитов через сигнальный путь ERK1/2 (Extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2) и приводит к антиапоптотическому эффекту [24–25].

Загрязняющие вещества

Загрязняющие вещества оказывают негативное воздействие на кожу, генерируя окислительный стресс с помощью активных форм кислорода (АФО) и воспаления. Окислительный стресс нарушает естественный барьер кожи, истощая ее антиоксидантную способность, представленную в виде витаминов С и Е, и стимулируя высвобождение медиаторов воспаления [26].

Подавляющее большинство лиц с акне по сравнению с лицами без них значительно чаще подвергались воздействию смол (9,3 %, 262/2826 против 2,3 %, 164/3853; P < 0,001), растворителей и продуктов нефтеобработки (10,7 %, 301/2826 против 4,7 %, 182/3853) или маслообработки (13,1 %, 371/2826 против 7,8 %, 301/3853) [4].

Среди загрязняющих веществ озон является одним из самых токсичных из-за своей нестабильной структуры и способности инициировать окислительные реакции. Под воздействием озона происходит активация фактора транскрипции AhR (aryl hydrocarbon receptor) и транслокация его из цитоплазмы в ядро, где он регулирует экспрессию некоторых генов, кодирующих фермент CYP1A1 цитохрома P450, который играет решающую роль в канцерогенезе, поскольку многие метаболические продукты, катализируемые CYP1A1 более токсичны [27]. Помимо этого, озон наряду с ультрафиолетовыми лучами А и сигаретным

дымом является мощным окислителем сквалена, главного компонента кожного сала. В результате образуются перекисные продукты, приводящие к комедогенезу [28].

Курение

Сигаретный дым – это аэрозоль, который включает в себя комплекс химических веществ (окись углерода, никотин, смолу, формальдегид, синильную кислоту, аммиак, ртуть, свинец и кадмий). Эти химические соединения способны увеличивать трансэпидермальную потерю воды, повреждать естественный кожный барьер, усиливать дегенерацию соединительной ткани и активировать матриксные металлопротеиназы 1 и 3 типа, разрушающие коллагеновые и эластические волокна [28–30].

На сегодняшний день в литературе существуют несколько противоречивых данных о прямой взаимосвязи между возникновением постподросткового (позднего) акне и курением. У активно курящих людей изменяется состав кожного сала, что является одним из звеньев патогенеза акне [31], повышается уровень перекисного окисления липидов кожи, синтез интерлейкина 1-альфа и снижается уровень альфа-токоферола, что способствует усиленному комедогенезу [32]. Также важно отметить тот факт, что курение провоцирует снижение макрофагальной активности при заживлении тканей [33] и тем самым может ухудшать прогноз в отношении формирования симптомокомплекса постакне.

Климат, сезонные влияния и UV-излучение

В манифестации акне определенную роль играет сезонность, влажность, температура, а также степень и вид UV-излучения. Наибольшая частота провокации акне отмечается зимой, так как выработка кожного сала в этот сезон минимальна, и барьерная функция кожи снижена [34].

Одним из главных экспозом-факторов, влияющих на возникновение акне является UV-излучение. В последнее время существует ошибочное мнение, что солнечный свет благотворно влияет на лечение акне. Действительно, небольшое количество подростков отмечают регресс воспалительных элементов после воздействия солнечного света. Однако согласно данным исследования, около 50 % (n=452) пациентов с акне отмечали ухудшение состояния летом [35–36]. Также, в другом перекрестном исследовании (n=171) у 50 % пациентов с акне наблюдались сезонные вариации изменения симптомов, из них 40 % отмечали обострение процесса в летнее время [37]. UVA и UVB лучи приводят к повреждению сально-волосяного аппарата за счет оксидативного стресса, вызывают гиперплазию сальных желез, утолщение рогового слоя, а также увеличение секреции кожного сала и количества комедонов. Кроме того, UV-излучение запускает выработку антимикробных пептидов, активирует врожденную иммунную систему и в конечном счете подавляет адаптивный клеточный иммунитет. Это изменяет состав микробиоты кожи и приводит к избыточной колонизации *S. acnes* [35].

А сочетание таких факторов как жара, влажность и интенсивное UV-излучение могут спровоцировать такое заболевание, как тропическое акне или акне Майорка, которые можно выявить, изучив анамнез пациента [4].

Также имеются данные о том, что коротковолновый видимый свет, излучаемый смартфонами и планшетами, увеличивает пролиферацию золотистого стафилококка, нарушая баланс микробиоты кожи и, тем самым, способствует появлению воспалительных элементов [38–39].

Психоэмоциональные факторы

Согласно клиническому опыту врачей-дерматологов очевидно, что стресс и эмоциональное перенапряжение являются основополагающими факторами, провоцирующие манифестацию многих кожных патологий. На сегодняшний день существует достаточное количество данных, подтверждающих связь стресса с развитием акне [40–41].

Стресс провоцирует выброс особого нейропептида – субстанции P (SP), который способен усиливать экспрессию нейтральной эндопептидазы, мощного фермента, расщепляющего нейропептиды в герминативных клетках сальных желез, а также E-селектина в перисебных венах. Кожа лица больных акне характеризуется богатой иннервацией, повышенным количеством SP-содержащих нервов и тучных клеток, а также сильной экспрессией нейтральной эндопептидазы в сальных железах и E-селектина в венах вокруг сальных желез по сравнению с нормальной кожей [42–43]. Это позволяет предположить, что стресс может провоцировать угревую болезнь.

Не меньшую роль в манифестации акне играет кортико-тропин-рилизинг гормон (КТГ), который секретируется вследствие стрессовых влияний себоцитами самостоятельно. Известно, что КТГ гипоталамического происхождения способен индуцировать синтез кожного сала, взаимодействовать с рецепторами тестостерона и соматотропина, что также предполагает его участие в клиническом развитии акне [44].

Еще одним важным доказательством взаимосвязи акне и психоэмоционального фона является исследование Hongyi He и соавт., которое утверждает, что при акне значительно снижается уровень нейротрофического фактора (BDNF), играющий важную роль в выживании, росте и трофике нейронов, а также в развитии клинических депрессивных состояний при его отсутствии. Клинические данные говорят о том, что уровни BDNF в сыворотке крови обследуемых китайцев мужского пола с акне были снижены и прослеживается их четкая связь с выраженностью депрессивного состояния у пациентов. [45].

Исходя из клинических данных, мы можем утверждать о том, что прослеживается четкая связь развития акне с употреблением продуктов, содержащих цельное молоко и продуктов с высоким гликемическим индексом. Необходимость ограничить употребление данных продуктов пациентам, склонным к появлению акне, остается однозначной. Также стоит отметить важность выбора оральной контрацепции женщинам с акне, так как синтетические прогестины 1-го поколения (норэтинодренон)

и гестагены 2-го поколения (левоноргестрел и этинилэстрадиол) способны активировать андрогеновые рецепторы сальных желез. Рекомендовано использовать КОК 3-го и 4-го поколения, так как эти препараты содержат низкий неандрогенный прогестин и не вызывают обострения акне. Помимо этого, рекомендовано с особым вниманием отнестись к таким препаратам, как анаболические стероиды, так как по статистическим данным они провоцируют развитие фульминантной формы акне. Необходимо обратить внимание на такие лекарственные средства, как трициклические антидепрессанты, противосудорожные препараты и кортикостероиды (в том числе и топические), так как они тоже провоцируют обострение акне. Ежедневный косметический уход способен усугубить течение акне: SPF-средства с химическими фильтрами, такими как: бензофенон, а-токоферол, и ароматизаторы; очищающие средства с щелочным pH, а также скрабы с абразивными травмирующими частицами и пилинги. UV-излучение, высокая влажность, озон и высокие температуры окисляют сквален в составе кожного сала, вызывают окислительный стресс и провоцируют развитие субклинического, а затем и клинического воспаления, обостряя акне. Психоэмоциональный фактор является одним из пусковых механизмов в патогенезе развития заболевания. Через кортизол-рилизинг-гормон и выработку активных нейропептидов, в частности, субстанции P происходит дегрануляция тучных клеток с выбросом провоспалительных цитокинов и пролиферация себоцитов с дальнейшим развитием воспалительного процесса. Голубой видимый свет (“blue visible light”) с экранов гаджетов и смартфонов аналогично UV-лучам вызывает окислительный стресс и также является триггером, способствующим появлению дополнительных воспалительных элементов.

Результаты собственных исследований

В нашем исследовании приняли участие 324 пациента с диагнозом позднее акне в возрасте от 25 до 44 лет. Медиана возраста составила 33 года (табл. 1).

Среди всех пациентов, участвующих в исследовании, было 242 женщины (74,7% [69,6%, 79,3%]) и 82 мужчины (25,3% [20,7%, 30,4%]). В зависимости от типа позднего акне пациенты были разделены на группы с рецидивирующим акне – 69 пациентов (21,3% [17%, 26,2%]), с персистирующим акне – 169 пациентов 52,2% [46,6%, 57,7%], акне с поздним началом – 86 пациентов (26,5% [21,8%, 31,7%]).

У всех пациентов был собран анамнез и выяснено, страдали ли они акне в подростковом возрасте и если да, то какой степени тяжести. Так, у 86 пациентов (26,5% [21,8%, 31,7%]) не было акне в подростковом возрасте, у 20 пациентов (6,2% [3,8%, 9,4%]) было акне легкой степени, у 147 пациентов (45,4% [39,9%, 51%]) было акне средне степени тяжести, у 57 пациентов (17,6% [13,6%, 22,2%]) акне тяжелой степени, у 14 пациентов (4,3% [2,4%, 7,1%]) – очень тяжелой степени (табл. 2).

Нами был выполнен анализ показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «метаболический синдром» (табл. 3).

Таблица 1
Распределение пациентов по возрасту

Показатель	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст	33	28–38	324	25	44

Таблица 2
Характеристика пациентов, участвующих в исследовании

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	женский	242	74,7	69,6–79,3
	мужской	82	25,3	20,7–30,4
Тип позднего акне	рецидивирующее	69	21,3	17,0–26,2
	персистирующее	169	52,2	46,6–57,7
	с поздним началом	86	26,5	21,8–31,7
Степень тяжести позднего акне	легкая	128	39,5	34,1–45,1
	средняя	137	42,3	36,8–47,9
	тяжелая	59	18,2	14,2–22,9
Степень тяжести акне в подростковом возрасте	не было	86	26,5	21,8–31,7
	легкая	20	6,2	3,8–9,4
	средняя	147	45,4	39,9–51,0
	тяжелая	57	17,6	13,6–22,2
Работа за компьютером более 6 часов в день	нет	29	9,0	6,1–12,6
	да	295	91,0	87,4–93,9
Тп кожи	комбинированная	197	60,8	55,3–66,2
	сухая	16	4,9	2,8–7,9
	жирная	94	29,0	24,1–34,3
	нормальная	17	5,2	3,1–8,3
Повышение ИМТ	нет	121	37,3	32,1–42,9
	да	203	62,7	57,1–67,9
Курение	нет	264	81,5	76,8–85,6
	да	60	18,5	14,4–23,2
Западный профиль питания	нет	103	31,8	26,8–37,2
	да	221	68,2	62,8–73,2
Преобладание в диете рыбы, овощей	нет	274	84,6	80,2–88,3
	да	50	15,4	11,7–19,8
Связь акне с приемом лекарств	нет	148	45,7	40,2–51,3
	да	176	54,3	48,7–59,8
Спортивное питание	нет	287	88,6	84,6–91,8
	да	37	11,4	8,2–15,4
Экскориации	нет	214	66,0	60,6–71,2
	да	110	34,0	28,8–39,4
Длительная экспозиция УФ	нет	263	81,2	76,5–85,3
	да	61	18,8	14,7–23,5
Индекс НОМА	нет	195	60,2	54,6–65,6
	да	129	39,8	34,4–45,4
Метаболический синдром	нет	238	73,5	68,3–78,2
	да	86	26,5	21,8–31,7
СИБР	нет	280	86,4	82,2–90,0
	да	44	13,6	10,0–17,8
Гиперандрогения	нет	242	74,7	69,6–79,3
	да	82	25,3	20,7–30,4
ЛОР-патология	нет	292	90,1	86,3–93,1
	да	32	9,9	6,9–13,7
Положительный посев из носоглотки на St. aureus	нет	300	92,6	89,2–95,2
	да	24	7,4	4,8–10,8
Наличие St.aureus по данным ГХМС	нет	281	86,7	82,5–90,2
	да	43	13,3	9,8–17,5
Симптомокомплекс постакне	нет	35	10,8	7,6–14,7
	постакне	40	12,3	9,0–16,4
	пвг	215	66,4	60,9–71,5
	постакне и пвг	34	10,5	7,4–14,4

Таблица 3
Анализ показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «метаболический синдром»

Показатель	Категории	Метаболический синдром		p
		Нет	Да	
Степень тяжести позднего акне	легкая	106 (44,5)	22 (25,6)	< 0,001*
	средняя	105 (44,1)	32 (37,2)	
	тяжелая	27 (11,3)	32 (37,2)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 4
Анализ показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «СИБР»

Показатель	Категории	СИБР		p
		Нет	Да	
степень тяжести позднего акне	легкая	112 (40,0)	16 (36,4)	0,036*
	средняя	123 (43,9)	14 (31,8)	
	тяжелая	45 (16,1)	14 (31,8)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

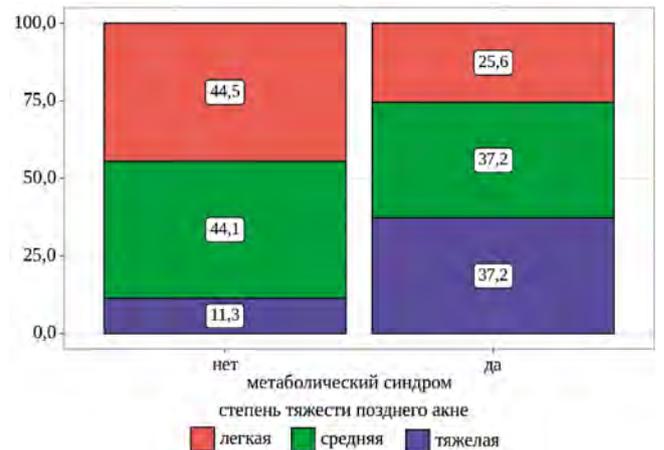


Рисунок 1. Анализ показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «метаболический синдром».

Исходя из полученных данных при сравнении показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «метаболический синдром», нами были установлены статистически значимые различия (p < 0,001) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Среди пациентов с метаболическим синдромом выявлено достоверно большее количество пациентов с акне тяжелой степени и меньшее количество с акне легкой степени (рис. 1).

Был проведен анализ показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «СИБР» (табл. 4).

Согласно полученным данным при сопоставлении показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «СИБР», были выявлены статистически значимые различия (p = 0,036) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Среди пациентов с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) выявлено достоверно большее количество пациентов с акне тяжелой степени и меньшее количество с акне легкой степени (рис. 2).

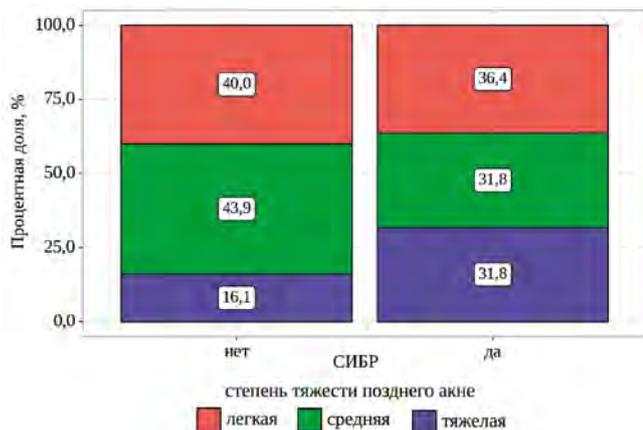


Рисунок 2. Анализ показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «СИБР».

Таблица 5
Анализ показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «гиперандрогения»

Показатель	Категории	Гиперандрогения		P
		Нет	Да	
Степень тяжести позднего акне	легкая	103 (42,6)	25 (30,5)	< 0,001*
	средняя	107 (44,2)	30 (36,6)	
	тяжелая	32 (13,2)	27 (32,9)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

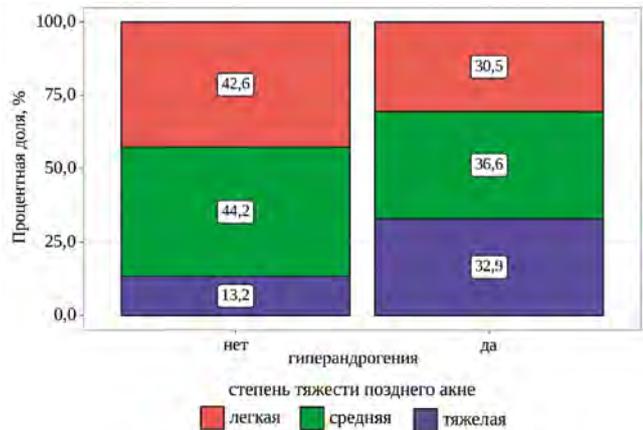


Рисунок 3. Анализ показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «гиперандрогения».

Нами был проведен анализ показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «гиперандрогения» (табл. 5).

Исходя из полученных данных при сравнении показателя «степень тяжести позднего акне» в зависимости от показателя «гиперандрогения», были выявлены существенные различия (p < 0,001) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Среди пациентов с гиперандрогенией выявлено достоверно большее количество пациентов с акне тяжелой степени и меньшее количество с акне легкой степени (рис. 3).

Таким образом, данные проведенного нами анализа согласуются с данными обзора литературы: метаболический синдром, синдром избыточного бактериального роста, гиперандрогения могут являться причинами развития акне во взрослом возрасте.

Список литературы / References

- Kruglova L.S. et al. Acne and rosacea. – 2021.
- Rappaport S.M. Genetic factors are not the major causes of chronic diseases // PLoS one. – 2016. – V. 11. – №. 4. – P. e0154387. doi: 10.1371/journal.pone.0154387.
- Miller G.W., Jones D.P. The nature of nurture: refining the definition of the exposome // Toxicological sciences. – 2014. – V. 137. – №. 1. – P. 1–2. doi: 10.1093/toxsci/ktf1251.
- Dréno B. et al. The influence of exposome on acne // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2018. – V. 32. – №. 5. – P. 812–819. doi: 10.1111/jdv.14820.
- Aghasi M. et al. Dairy intake and acne development: a meta-analysis of observational studies // Clinical Nutrition. – 2019. – V. 38. – №. 3. – P. 1067–1075. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.015.
- Monfrecola G. et al. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin // Experimental Dermatology. – 2016. – V. 25. – №. 2. – P. 153–155. doi: 10.1111/exd.12885.
- Fan W.Q. et al. Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor // Journal of Biological Chemistry. – 2007. – V. 282. – №. 10. – P. 7329–7338. doi: 10.1074/jbc.M610447200.
- Melnik B.C., Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris // Experimental dermatology. – 2009. – V. 18. – №. 10. – P. 833–841. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00924.x.
- Kucharska A., Szmurlo A., Sińska B. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris // Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii. – 2016. – V. 33. – №. 2. – P. 81–86. doi: 10.5114/ada.2016.59146.
- Čerman A.A. et al. Dietary glycaemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – V. 75. – №. 1. – P. 155–162. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1220.
- Baldwin H., Tan J. Effects of diet on acne and its response to treatment // American journal of clinical dermatology. – 2021. – V. 22. – P. 55–65. doi: 10.1007/s40257-020-00542-y.
- Knaggs H.E. et al. Post-adolescent acne // International journal of cosmetic science. – 2004. – V. 26. – №. 3. – P. 129–138. doi: 10.1111/j.1467-2494.2004.00210.x.
- Bozdag G. et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // Human reproduction. – 2016. – V. 31. – №. 12. – P. 2841–2855. doi: 10.1093/humrep/dew218.
- Tyler K.H., Zirwas M.J. Contraception and the dermatologist // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2013. – V. 68. – №. 6. – P. 1022–1029. doi: 10.1016/j.jaad.2012.11.018.
- Sanam M., Ziba O. Desogestrel+ ethinylestradiol versus levonorgestrel+ ethinylestradiol // Saudi Med J. – 2011. – V. 32. – №. 1. – P. 23–26.
- Barbieri J.S. et al. Influence of contraception class on incidence and severity of acne vulgaris // Obstetrics and gynecology. – 2020. – V. 135. – №. 6. – P. 1306. doi: 10.1097/AOG.0000000000003880.
- Perez M. et al. When strength turns into disease: acne fulminans in a bodybuilder // Anais Brasileiros de Dermatologia. – 2016. – V. 91. – P. 706–706. doi: 10.1590/abd1806-4841.20165345.
- Kang D. et al. Vitamin B 12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis // Science translational medicine. – 2015. – V. 7. – №. 293. – P. 293ra103–293ra103. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2009.
- Kazandjieva J., Tsankov N. Drug-induced acne // Clinics in dermatology. – 2017. – V. 35. – №. 2. – P. 156–162. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.007.
- Nguyen S.H., Dang T.P., Maibach H.I. Comedogenicity in rabbit: some cosmetic ingredients/vehicles // Cutaneous and ocular toxicology. – 2007. – V. 26. – №. 4. – P. 287–292. doi: 10.1080/15569520701555383.
- Dréno B. et al. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne // American journal of clinical dermatology. – 2020. – V. 21. – №. Suppl 1. – P. 18–24. doi: 10.1007/s40257-020-00531-1.
- Lambers H. et al. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora // International journal of cosmetic science. – 2006. – V. 28. – №. 5. – P. 359–370. doi: 10.1111/j.1467-2494.2006.00344.x.
- Warshaw E.M. et al. Patch test reactions associated with sunscreen products and the importance of testing to an expanded series: retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 2001 to 2010 // Dermatitis. – 2013. – V. 24. – №. 4. – P. 176–182. doi: 10.1097/DER.0b013e3182983845.
- Yano S. et al. Mechanical stretching in vitro regulates signal transduction pathways and cellular proliferation in human epidermal keratinocytes // Journal of investigative dermatology. – 2004. – V. 122. – №. 3. – P. 783–790. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22328.x.
- Yano S. et al. Activation of Akt by mechanical stretching in human epidermal keratinocytes // Experimental dermatology. – 2006. – V. 15. – №. 5. – P. 356–361. doi: 10.1111/j.0906-6705.2006.00425.x.
- Krutmann J. et al. Pollution and acne: is there a link? // Clinical, cosmetic and investigational dermatology. – 2017. – P. 199–204. doi: 10.2147/CCID.S131323.
- Afaq F. et al. Aryl hydrocarbon receptor is an ozone sensor in human skin // Journal of investigative dermatology. – 2009. – V. 129. – №. 10. – P. 2396–2403. doi: 10.1038/jid.2009.85.
- Puri P. et al. Effects of air pollution on the skin: A review // Indian journal of dermatology, venereology and leprology. – 2017. – V. 83. – P. 415. doi: 10.4103/0378-6323.199579.
- Belushkin M., Jaccard G., Kondylis A. Considerations for comparative tobacco product assessments based on smoke constituent yields // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2015. – V. 73. – №. 1. – P. 105–113. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.06.017.
- Calafat A.M. et al. Determination of tar, nicotine, and carbon monoxide yields in the mainstream smoke of selected international cigarettes // Tobacco Control. – 2004. – V. 13. – №. 1. – P. 45–51. doi: 10.1136/tc.2003.003673.
- Pappas A. et al. Sebum analysis of individuals with and without acne // Dermato-endocrinology. – 2009. – V. 1. – №. 3. – P. 157–161. doi: 10.4161/derm.1.3.8473.
- Capitanio B. et al. Modulation of sebum oxidation and interleukin-1α levels associates with clinical improvement of mild comedonal acne // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2014. – V. 28. – №. 12. – P. 1792–1797. doi: 10.1111/jdv.12431.
- Deliaert A.E.K. et al. Smoking and its effect on scar healing // European journal of plastic surgery. – 2012. – V. 35. – P. 421–424. doi: 10.1007/s00238-011-0661-3.
- Meyer K. et al. Evaluation of Seasonal Changes in Facial Skin With and Without Acne // Journal of Drugs in Dermatology: JDD. – 2015. – V. 14. – №. 6. – P. 593–601.
- Piquero-Casals J. et al. Sun exposure, a relevant exposome factor in acne patients and how photoprotection can improve outcomes // Journal of Cosmetic Dermatology. – 2023. – V. 22. – №. 6. – P. 1919–1928. doi: 10.1111/jocd.15726.

36. Sardana K., Sharma R. C., Sarkar R. Seasonal variation in acne vulgaris – myth or reality // *The Journal of dermatology*. – 2002. – V. 29. – №. 8. – P. 484–488. doi: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00313.x.
37. Narang I. et al. Seasonal aggravation of acne in summers and the effect of temperature and humidity in a study in a tropical setting // *Journal of cosmetic dermatology*. – 2019. – V. 18. – №. 4. – P. 1098–1104. doi: 10.1111/jocd.12777.
38. Albuquerque R. G. R. et al. Could adult female acne be associated with modern life? // *Archives of dermatological research*. – 2014. – V. 306. – P. 683–688. doi: 10.1007/s00403-014-1482-6.
39. Taheri M. et al. Exposure to visible light emitted from smartphones and tablets increases the proliferation of *Staphylococcus aureus*: can this be linked to acne? // *Journal of biomedical physics & engineering*. – 2017. – V. 7. – №. 2. – P. 163.
40. Toyoda M., Nakamura M., Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands // *European Journal of Dermatology*. – 2002. – V. 12. – №. 5. – P. 422–7.
41. Chiu A., Chon S. Y., Kimball A. B. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress // *Archives of dermatology*. – 2003. – V. 139. – №. 7. – P. 897–900. doi: 10.1001/archderm.139.7.897.
42. Toyoda M. et al. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase // *Experimental dermatology*. – 2002. – V. 11. – №. 3. – P. 241–247. doi: 10.1034/j.1600-0625.2002.110307.x.
43. Lotti T., Bianchi B., Panconesi E. Neuropeptides and skin disorders. The new frontiers of neuro-endocrine-cutaneous immunology // *International journal of dermatology*. – 1999. – V. 38. – №. 9. – P. 673–675. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00767.x.
44. Ganceviciene R. et al. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris // *British Journal of Dermatology*. – 2009. – V. 160. – №. 2. – P. 345–352. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08959.x.
45. He H. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor levels and depressive symptoms in young adults with acne vulgaris // *BMC psychiatry*. – 2019. – V. 19. – №. 1. – P. 1–8. doi: 10.1186/s12888-019-2182-8.

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе¹.
E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Безбородова Анна Владимировна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: bezborodova98@yandex.ru. ORCID: 0009-0007-6213-9496

Казарян Валерия Эдуардовна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: valeriya.kazaryan@biospher.ru. ORCID:0009-0008-4278-193X

Круглова Мария Сергеевна, студентка 3 курса лечебного факультета².
E-mail: kruglovamashulka@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3190-7460

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

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

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

Для цитирования: Грязева Н. В., Безбородова А. В., Казарян В. Э., Круглова М. С. Влияние экспозом-факторов на течение акне. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 31–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-31-37>

About authors

Gryazeva Natalia V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenerology and Cosmetology, vice-rector for Academic Affairs¹.
E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Bezborodova Anna V., resident at Dept of Dermatovenerology and Cosmetology¹.
E-mail: bezborodova98@yandex.ru. ORCID: 0009-0007-6213-9496

Kazaryan Valeria E., resident at Dept of Dermatovenerology and Cosmetology¹.
E-mail: valeriya.kazaryan@biospher.ru. ORCID:0009-0008-4278-193X

Kruglova Maria S., 3rd year student of the Faculty of Medicine².
E-mail: kruglovamashulka@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3190-7460

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

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

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

For citation: Gryazeva N. V., Bezborodova A. V., Kazaryan V. E., Kruglova M. S. The effect of exposure factors on acne. *Medical alphabet*. 2024; (9): 31–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-31-37>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-9-37-40

Эффективность современных методов оценки тяжести течения гнездовой алопеции

Е. В. Матушевская

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность стандартизованных шкалы SALT для определения степени тяжести больных ГА.

Материалы и методы. Проведено одномоментное ретроспективное когортное исследование. Под наблюдением находилось 40 пациентов с ГА. По половому признаку представленные больные были распределены следующим образом: 15 мужчины (36,6%) и 25 (63,3%) женщин. Средний возраст больных составил 29,4 года в диапазоне 18–54 лет.

Результаты. Дебют ГА варьировал в широких возрастных пределах – от 2 до 45 лет. Средний возраст начала патологического процесса – 18,2±4,4 года. У 22,4% пациентов с площадью поражения волос на скальпе более 25%, а также выпадением волос на других участках тела и изменениями ногтей пластинок начало ГА зафиксировано до 10 лет. Более 2 рецидивов встречалось у 54,5% пациентов с площадью поражения волос на скальпе более 25% и только в 9,2% случаев при очаговой форме ГА. Диагностировали следующие клинические формы: очаговую (12 пациентов), лентовидную (офиазис, инверсный офиазис) (7 пациентов), многоочаговую (11 пациентов), тотальную и универсальную (10 пациентов). Согласно шкале SBN состояния потери волос S1 клинически соответствовало очаговой алопеции, S2 – S4 – офиазисной, многоочаговой алопециям, S5 – ТА и УА. Отмечена частичная или полная потеря волос на этих участках у 38% больных с S2 – S3 и у 67% с S4 – S5 клиническими формами. Сочетание разной выпадения волос на теле и дистрофии ногтей пластинок у обследуемых больных ГА отмечено в 25% случаев.

Заключение. При определении тяжести гнездовой алопеции принципиальны не только размер и количество очагов выпадения на коже скальпе, но и характер потери волос на коже бровей и ресниц, а также возможное сочетание потери волос и дистрофических изменений ногтей пластинок, что расценивается как вариант более тяжелого течения заболевания. Система SBN позволяет эффективно оценивать и описывать клинический вариант ГА в соответствии со стандартизированной шкалой, что может помочь в определении клинической тактики ведения пациентов с различными проявлениями, а также прогнозировать течение заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гнездовая алопеция; оценка тяжести ГА, SBN.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of modern methods for assessing the severity of alopecia areata

E. V. Matushevskaya

Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness of the standardized SALT scale to determine the severity of AA patients.

Materials and methods. A one-time retrospective cohort study was conducted. There were 40 patients with AA under supervision. The gender distribution of the patients was as follows: 15 men (36.6%) and 25 (63.3%) women. The average age was 29.4 years in the 18–54 age range.

Results. The AA debut varied widely in age range from 2 to 45 years. The average age at which the pathological process began was 18.2 ± 4.4 years. 22.4% of patients with a scalp hair area of more than 25%, as well as hair loss in other areas of the body and changes in the nail. The beginning of AA is fixed to 10 years. More than two relapses occurred in 54.5% of patients with scalp hair lesions of more than 25% and only 9.2% of cases with foetal AA. The following clinical forms were diagnosed: foetal (12 patients), lenticular (ophiasis, inversive ophiasis) (7 patients), multi-focal (11 patients), total and universal (10 patients). According to the SBN Hair Loss State scale, S1 clinically corresponded to focal alopecia, S2–S4 – ophiasis, multi-focal alopecia, S5 – TA and UA. Partial or complete hair loss has been noted in these areas in 38% of patients with S2–S3 and 67% with S4–S5 clinical forms. The combination of different degrees of body hair loss and dystrophy of nail plates in examined AA patients was observed in 25% of cases.

Conclusion. In determining the severity of alopecia nest principally not only the size and number of lesions on the skin scalp, but also the nature of hair loss on the skin of the eyebrows and eyelashes, as well as the possible combination of hair loss and dystrophic altered nail plates, which is considered an option for a more severe course of the disease. The SBN system effectively evaluates and describes the clinical variant of AA according to a standardized scale, which can help determine clinical management of patients with different manifestations, as well as predict the course of the disease.

KEYWORDS: alopecia; assessment of GA gravity, SBN.

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

Введение

Гнездная алопеция (ГА) аутоиммунное заболевание, связанное с активацией Т-лимфоцитов в стадии анагена, проводящее к нарушению в иммунной толерантности волосяных фолликулов и последующему выпадению волос. Заболеть гнездной алопецией могут пациенты любого возраста. Однако отмечается, что в 60% дебют гнездной алопеции происходит в возрасте моложе 20 лет [1]. Течение заболевания непредсказуемое и может затрагивать не только волосистую часть головы и/или волосы на других участках тела. Восстановление роста волос может происходить спонтанно через несколько месяцев или лет после начала заболевания, либо выпадение сохраняется постоянно, несмотря на проводимое лечение [2,3].

У более чем 60% больных с гнездной алопецией первичный эпизод облысения возникает до 20-летнего возраста, а пик заболеваемости приходится в период от 20 до 40 лет [4]. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости, особенно у лиц молодого возраста, высокая частота тяжелых форм, сочетающихся с различными психоэмоциональными нарушениями; что приводит к значительному снижению качества жизни больных [5].

С целью объективной унификации заболеваний трихологи со всего мира используют большое количество разных индексов и шкал для характеристики тяжести заболевания, а также создаются регистры пациентов [6]. Это во многом повышает точность стадирования заболевания, а также позволяет повысить эффективность проводимой лекарственной терапии.

По данным исследования, проведенного в ФГАУ наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ГА являются заболевания щитовидной железы, витилиго,

псориаз и целиакия [6]. Последние данные клинической картине ГА показывают, что часто выпадение волос сочетается и с потерей волос на других участках кожи, а также поражением ногтевых пластин, которое является прогностически неблагоприятным признаком течения ГА [7,8,9].

В связи с этим Международная группа экспертов в области исследования волос создала специальную стандартизованную систему SBN. Она позволяет оценить оценку потери волос на скальпе – S (Scalp), теле – B (Body), поражения ногтевых пластинок – N (Nail), а также осуществлять контроль эффективности лечения [10].

Степень потери волос на волосистой части головы (S–S5):

- S0 – отсутствие потери волос;
- S1 – потеря <25% волос;
- S2 – потеря от 25 до 49% волос;
- S3 – потеря от 50 до 74% волос;
- S4 – потеря 75–99% волос с уточнением:
- S4a – потеря от 75 до 95% волос;
- S4b – потеря 96–99% волос;
- S5 – потеря 100% волос на голове.

Степень потери волос на других участках тела (B0–B2):

- B0 – волосы сохранены;
 - B1 – частичное выпадение волос;
 - B2 – 100% выпадение волос.
- Степень изменения ногтевых пластинок (N0–N1a):
- N0 – без поражений;
 - N1 – частичное поражение;
 - N1a – дистрофия 20 ногтей.

В 2003г (Олсен Е. А., Кэнфилд Д.), была разработана схема оценки тяжести алопеции SALT I (Severity of Alopecia Tool), в основе которого лежит разделение скальпа на 4 участка [9]. Данная шкала делит кожу волосистой части головы на 4 участка, которые соответствуют левой, правой, задней и верхней сторонам волосистой части головы. Площадь левой и правой стороны составляет – по 18%; площадь верхней стороны (париетальная и макушечная области) – 40%; задняя сторона (область затылка) – 24%. Каждый квадрант также поделен на 4 части, цифры в которых обозначают, сколько% составляет потеря волос на том или ином участке. Степень выпадения волос у пациента с ГА оценивается визуально по всем 4 сторонам скальпа в соответствующей зоне квадранта, полученные результаты суммируют, т. е. вычисляют общий% потери волос скальпа. Эти данные позволяют более точно определить степень потери волос на голове в соответствии со стандартами S0 –S5 шкалы оценки тяжести ГА. Вышеуказанная схема, доработанная теми же авторами, появилась в 2016г, особенностью SALT II (рис. 1), является появление в каждой из 4- зон (лоб, затылок, боковые поверхности головы), дополнительных процентных делений, что позволяет более точно определить площадь выпадения волос, у пациентов с ограниченными формами гнездовой алопеции.

Цель исследования

Оценить эффективность стандартизированной шкалы SALT для определения степени тяжести больных ГА.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 40 пациентов ГА. По половому признаку представленные больные были распределены следующим образом: 15 мужчины (36,6%) и 25 (63,3%) женщин. Средний возраст больных составил 29,4 года в диапазоне 18–54 лет. Из представленных данных видно, что все пациенты находились в активном трудоспособном возрасте, преобладали женщины. Диагноз устанавливали на основании клинической картины и данных инструментально-диагностического обследования. Методы клиничко-лабораторной диагностики соответствовали единому плану, который предусматривал общий осмотр больного, общепринятые лабораторные анализы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), по показаниям – исследование щитовидной железы, консультация смежных специалистов, дерматотрихоскопия, биопсия кожи скальпа.

Основные результаты исследования

Дебют ГА варьировал в широких возрастных пределах – от 2 до 45 лет. Средний возраст начала патологического процесса – $18,2 \pm 4,4$ года. У 22,4% пациентов с площадью поражения волос на скальпе более 25%, а также выпадением волос на других участках тела и изменениями ногтевых пластинок начало ГА зафиксировано до 10 лет. Анализ дебюта заболевания

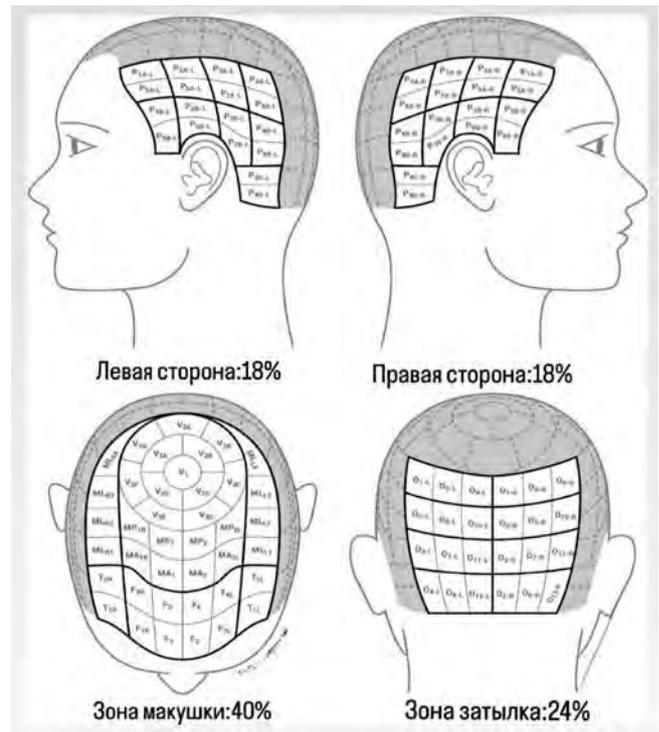


Рисунок 1. Характеристика SALT II.

у больных с площадью поражения волос на скальпе менее 25% показал, что только у 2,2% пациентов данной группы ГА начиналась в том же возрастном периоде. Продолжительность заболевания составила в среднем 11,4 месяцев с диапазоном от 3 недель до 8 лет. При этом число рецидивов отмечалось от 1 до 12. Более 2 рецидивов встречалось у 54,5% пациентов с площадью поражения волос на скальпе более 25% и только в 9,2% случаев при очаговой форме ГА.

При наружном осмотре у больных с ГА определяли характер выпадения волос. Диагностировали следующие клинические формы: очаговую (12 пациентов), лентовидную (офиазис, инверсный офиазис) (7 пациентов), многоочаговую (11 пациентов), тотальную и универсальную (10 пациентов).

Очаговая форма была представлена нуммулярными очагами в области волосистой части головы или бороды у мужчин. Лентовидная форма (офиазис) характеризовалась появлением очагов облысения в области затылка, которые, сливаясь, в виде ленты распространяются в сторону ушных раковин, достигая висков. Инверсный офиазис (sisapho) – вид выпадения волос в направлении, обратном офиазису (лобно-височно-теменной области) встречался у 2 пациентов. Многоочаговая форма характеризовалась обширными зонами поражения, появившимися в результате слияния более мелких очагов. Для ГА характерно было полное отсутствие волос на скальпе. При УА отсутствовали уже и щетинистые волосы (брови и ресницы), а также отмечалась частичная или полная утрата пушковых волос на теле.

Согласно шкале SBN состояния потери волос S1 клинически соответствовало очаговой алопеции, S2 – S4 – офиазисной, многоочаговой алопециям, S5 – ТА и УА.

Проводили полный осмотр волосяного покрова на лице, туловище, конечностях, области половых органов и аксиллярных зонах при всех формах ГА.

Отмечена частичная или полная потеря волос на этих участках у 38% больных с S2–S3 и у 67% с S4–S5 клиническими формами. При осмотре больного с ГА оценивали состояние ногтевых пластин. Выявили различные изменения по типу точечных вдавлений, продольной исчерченности, ониходекса, лейконихии и трахионихии у 17% пациентов с S2–S3 и у 48% с S4–S5. Сочетание разной степени выпадения волос на теле и дистрофии ногтевых пластинок у обследуемых больных ГА отмечено в 25% случаев. Анализ полученных результатов показал, что у больных с потерей волос менее 25% (S1) не наблюдалось никаких дополнительных клинических симптомов. При этом у 2 (3,3%) пациентов с потерей волос от 25–49% (S2) выявили частичное выпадение волос на теле и у 1 (1,7%) – изменение ногтевых пластинок, одновременно оба признака – у 2 (3,3%).

Отмечено полное выпадение волос на теле у 1 (1,7%) больного с офиазисной формой заболевания. Потеря волос на голове от 50 до 74% (S3) сопровождалась облысением на других участках – у 2 (3,3%) и сочетанием с поражением волос на теле и ониходистрофией – у 3 (5%) обследованных. При потере волос на голове от 75 до 99% (S4) частичное выпадение волос на теле выявлено у 2 пациентов (3,3%), изменение ногтевых пластинок – у 3 (5%), при этом у 2 (3,3%) больных с S4в отмечалось сочетание этих признаков. У пациентов с ГА и УА волосы на других участках отсутствовали полностью у 4 (6,6%), а сочетание данного признака с изменением ногтевых пластинок наблюдались у 2 (3,3%) пациентов. У одного больного с S5 отмечалось поражение всех ногтей по типу трахионихии. Таким образом, потеря волос на теле и поражение ногтевых пластинок диагностировались при потере более 25% волос на скальпе, частота их проявлений увеличивалась по мере расширения площади поражения волосистой части головы. При этом ранний дебют заболевания и высокая частота рецидивов также чаще отмечались у пациентов S2–S5, что расценивается, как неблагоприятные прогностические критерии. Поскольку очаги алопеции на других участках, кроме волосистой части головы, а также дистрофические изменения ногтевых пластинок свидетельствуют о распространённости

и утяжелении патологического процесса, клинический вариант S1 B0 N0 рассматривается как легкая форма, S2 B0–2N0–1 – S3 B0–2N0–1 характеризует среднюю степень тяжести, а S4 B0–2 N0–1a–S5 B0–2N0–1a – тяжёлую степень ГА.

Выводы

При определении тяжести гнездовой алопеции принципиальны не только размер и количество очагов выпадения на коже скальпа, но и характер потери волос на коже бровей и ресниц, а также возможное сочетание потери волос и дистрофических изменённых ногтевых пластинок, что расценивается как вариант более тяжёлого течения заболевания.

Система SBN позволяет эффективно оценивать и описывать клинический вариант ГА в соответствии со стандартизированной шкалой, что может помочь в определении клинической тактики ведения пациентов с различными проявлениями, а также прогнозировать течение заболевания.

Список литературы / References

1. Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011; 20:191–198.
2. Круглова Л. С., Гисмиева А. В. Диффузная телогеновая алопеция. *Медицинский вестник МВА.* –2020.–№ 5 (109).–С.52–56.
3. Al-Salam F. A. Alopecia areata: Updates / Al-Salam F. A., A. A. Azim, H. Darwish // *The Gulf Journal of Dermatology and Venereology.* – 2013. – Vol. 20, No. 2. – P. 1–16.
4. Гаджигорова А. Г. Лечение локальных форм гнездовой алопеции с учетом патогенетических особенностей развития заболевания. *Врач.* 2017; (2): 35–38.
5. Gadzhigoroeva A. G. Treatment of local forms of alopecia areata, taking into account the pathogenetic features of the development of the disease. *Doctor.* 2017; (2): 35–38. (In Russ.).
6. Al-Salam F. A., Azim A. A., Darwish H. Alopecia areata: Updates // *The Gulf Journal of Dermatology and Venereology.* – 2013. – Vol. 20, No. 2. – P. 1–16.
7. The National Paediatric Alopecia Areata Registry in Russia: An overview Nikolay N. Murashkin, MD, National Medical Research Center for Children's Health; Eduard T. Ambarchian, National Medical Research Center for Children's Health DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.509>
8. Шатохина Е. А., Круглова Л. С., Полонская А. С. Диффузная алопеция: триггерные факторы и лечение. – *Фарматека.* – 2019; 8: 18–21.
9. Shatikhina E. A., Kruglova L. S., Polonskaya A. S. Diffuse alopecia: trigger factors and treatment. – *Pharmateka.* – 2019; 8: 18–21. (In Russ.).
10. Kasumagic-Halilovic E. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation / E. Kasumagic-Halilovic, A. Prohic // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2009. – Vol. 23, No. 2. – P. 240–241.
11. Finner A. M. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases / A. M. Finner // *Dermatol. Ther.* – 2011. – Vol. 24. – P. 348–354.
12. Olsen E., Hordinsky M., Price V. et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 51. – P. 440–447

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н., проф., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: matushevskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4583-0617

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

Для переписки: Матушевская Елена Владиславовна. E-mail: matushevskaya@mail.ru

About authors

Matushevskaya Elena V., DM Sci (habilit.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: matushevskaya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4583-0617

Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

For correspondence: Matushevskaya Elena V. E-mail: matushevskaya@mail.ru

Для цитирования: Матушевская Е. В. Эффективность современных методов оценки тяжести течения гнездовой алопеции. *Медицинский алфавит.* 2024; (9): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-37-40>

For citation: Matushevskaya E. V. Efficacy of modern methods for assessing the severity of alopecia areata. *Medical alphabet.* 2024; (9): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-37-40>



Анализ распространенности зуда и его характеристик у пациентов с акне

А. Н. Львов^{1,2}, Е. Е. Сидоренко³, О. А. Сидоренко³

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Акне (аспне) – мультифакториальное хроническое воспалительное заболевание сально-волосяного фолликула, которое проявляется открытыми и закрытыми комедонами, папулами, пустулами и узлами.

Цель исследования. Изучение распространенности зуда среди пациентов с акне, а также оценки его влияния на их качество жизни и психоэмоциональный статус.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 249 больных с диагнозом акне в возрасте от 12 до 50 лет, из них 143 женщины (57,4%), 106 мужчин (42,6%). Диагноз пациентам ставился на основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины заболевания. Для оценки влияния зуда на качество жизни использовались шкала психологического и социального эффекта воздействия акне (APSEA), дерматологический индекс качества жизни (DLQI), Кардиффский индекс социальной дезадаптации (CAD), шкала самооценки Розенберга (Rosenberg self-esteem scale), самостоятельно разработанная анкета-опросник, ВАШ зуда.

Результаты. Для решения поставленных задач на основании критериев включения, невключения и исключения были сформированы две клинические группы сравнения, сопоставимые по основным клинико-диагностическим показателям. Первую группу составили пациенты с наличием зуда при акне (64 человека, 26% испытуемых), вторую группу составили пациенты с отсутствием зуда (185 человек, 74% испытуемых). По результатам исследования выявлена статистически значимая взаимосвязь наличия зуда при акне с возрастом, полом, наличием ожирения, нарушения толерантности к углеводам, железодефицитной анемией, гиперпролактинемией, описаны различные характеристики зуда у испытуемых, а также выявлена тесная корреляция показателей использованных индексов.

Выводы. Изучение распространенности зуда при акне является актуальным направлением и позволяет расширить понимание о роли субъективных ощущений в развитии акне и дополнительно оценить влияние данного дерматоза на качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, зуд, качество жизни, психоэмоциональный статус, тревожность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Itch prevalence analysis and its characteristics among acne patients

A. N. Lvov^{1,2}, E. E. Sidorenko³, O. A. Sidorenko³

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

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

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

SUMMARY

Introduction. Acne is a multifactorial chronic inflammatory disease of the pilosebaceous follicle, which manifests itself as open and closed comedones, papules, pustules and nodules.

Purpose of the study. Studying of itch prevalence among patients with acne, as well as assessing its impact on their quality of life and psycho-emotional status.

Materials and methods. Under observation were 249 patients diagnosed with acne aged from 12 to 50 years, of which 143 women (57.4%), 106 men (42.6%). Patients were diagnosed based on complaints, anamnesis and clinical picture of the disease. To assess the impact of itching on the quality of life, the Acne Psychological and Social Effect Scale (APSEA), the Dermatological Life Quality Index (DLQI), the Cardiff Social Disadaptation Index (CAD), the Rosenberg self-esteem scale, and a self-developed questionnaire were used to assess the impact of itching on the quality of life. Questionnaire, YOUR itch.

Results. To solve these problems, based on the criteria for inclusion, non-inclusion and exclusion, two clinical comparison groups were formed, comparable in terms of main clinical diagnostic indicators. The first group consisted of patients with itching due to acne (64 people, 26% of subjects), the second group consisted of patients with no itching (185 people, 74% of subjects). According to the results of the study, a statistically significant relationship between the presence of itching in acne and age, gender, the presence of obesity, impaired carbohydrate tolerance, iron deficiency anemia, hyperprolactinemia was revealed, various characteristics of itching in the subjects were described, and a close correlation of the indicators of the indices used was revealed.

Conclusions. Studying the prevalence of itching in acne is a relevant area and allows us to expand our understanding of the role of subjective sensations in the development of acne and further evaluate the impact of this dermatosis on the quality of life of patients.

KEYWORDS: acne, itch, quality of life, psychoemotional status, anxiety.

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

Введение

Акне (асне) – мультифакториальное хроническое воспалительное заболевание сально-волосяного фолликула, которое проявляется открытыми и закрытыми комедонами, папулами, пустулами и узлами [1]. Патогенез заболевания включает нарушение качественного и количественного состава кожного сала, фолликулярный гиперкератоз выводных протоков сальных желез с последующей их закупоркой, колонизацию *S. acnes* и воспаление, в котором принимают участие механизмы врожденного и приобретенного иммунитета [2, 3, 4]. В настоящее время при ведении пациентов с акне внимание уделяется не только степени тяжести и выраженности клинической картины, но и влиянию дерматоза на качество жизни, психоэмоциональное состояние, а также наличие субъективных ощущений и, в частности, такого симптома, как зуд, так ранее акне долгое время считалось незудящим дерматозом [5, 6].

Цель исследования

Целью исследования являлось изучение распространенности зуда среди пациентов с акне, а также оценки его влияния на их качество жизни и психоэмоциональный статус.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 249 больных с диагнозом акне в возрасте от 12 до 50 лет, из них 143 женщины (57,4%), 106 мужчин (42,6%). Средний возраст всех испытуемых был $19 \pm 2,3$ лет. Диагноз пациентам ставился на основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины заболевания.

Критерии включения в исследование:

- пациенты (женщины и мужчины) в возрасте от 12 до 50 лет;
- установленный диагноз акне;
- подписание документа «Информированное согласие пациента», подтверждающего добровольное участие в исследовании и соглашение о разглашении полученных данных в рамках выполняемой работы.

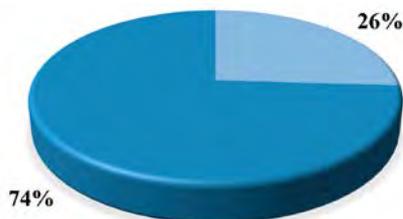


Рисунок 1. Распределение испытуемых на группы в зависимости от наличия зуда.

Критерии невключения в исследование:

- женщины, беременные или планирующие беременность в период проведения исследования;
- получение терапии по поводу акне на момент начала исследования;
- период лактации;
- несоответствие критериям включения;
- возраст больных до 12 лет и старше 50 лет;
- наличие тяжелых инфекционных процессов в анамнезе (в том числе, ВИЧ-инфекция, туберкулез, гепатит В и С), острые инфекционные заболевания;
- наличие алкогольной зависимости, прием наркотических веществ.

Критерии исключения:

- беременность;
- желание пациента прекратить участие в исследовании.

Для оценки психоэмоционального состояния и качества пациентов с акне использовались шкала психологического и социального эффекта воздействия акне (APSEA), дерматологический индекс качества жизни (DLQI), Кардиффский индекс социальной дезадаптации (CADI), шкала самооценки Розенберга (Rosenberg self-esteem scale), самостоятельно разработанная анкета-опросник, ВАШ зуда.

Сбор данных, формирование баз данных проводили при помощи электронных таблиц Excel версии 13.0 (разработчик Microsoft, Страна производитель США). Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета статистических программ Statistica версии 10.0 (Производитель StatSoft inc., страна производитель

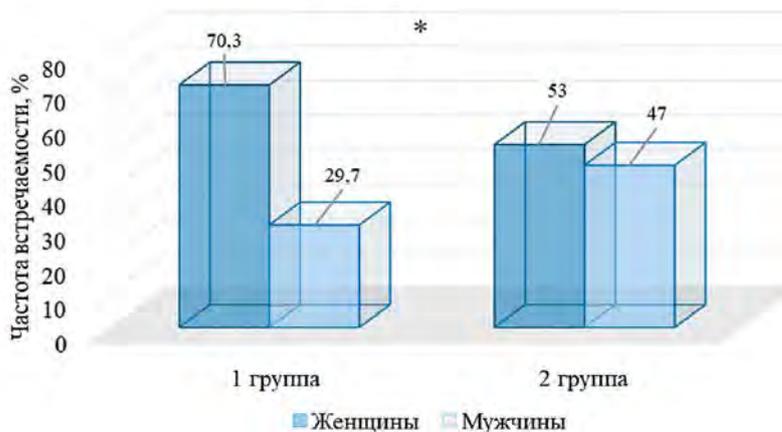
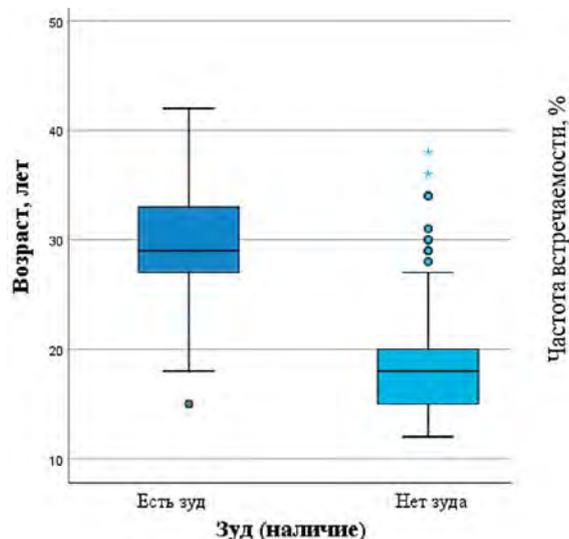


Рисунок 2. Распределение возраста и пола у пациентов в исследуемых группах ($p < 0,05$).

США) и SPSS Statistics версии 26.0 (Производитель IBM Statistics, страна-производитель США). Различия фактора считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ и статистически не значимыми при $p > 0,05$.

Результаты

Для решения поставленных задач на основании критериев включения, невключения и исключения были сформированы две клинические группы сравнения, сопоставимые по основным клинико-диагностическим показателям.

Первую группу составили пациенты с наличием зуда при акне (64 человека, 26% испытуемых), вторую группу составили пациенты с отсутствием зуда (185 человек, 74% испытуемых) (рис. 1).

В 1 группе возраст больных составил $29,6 \pm 4,9$ лет, во второй группе возраст больных составил в среднем $18,4 \pm 4,7$ лет. По результатам выявлено, что возраст пациентов с акне и сопутствующим зудом был в среднем больше по сравнению с пациентами с акне без зуда, у женщин шансы наличия зуда были в 3 раза выше по сравнению с мужчинами (рис. 2).

При анализе распределения степени тяжести акне в зависимости от наличия и/или отсутствия зуда у пациентов, было установлено, что чаще всего зуд наблюдался у пациентов со средней степенью тяжести акне – 50 человек (78,1% случаев) (рис. 3).

Всем пациентам был проведен анализ наличия сопутствующих заболеваний. Было установлено, что у большинства больных сопутствующих заболеваний не наблюдалось, однако в первой группе сопутствующие заболевания встречаются чаще, чем во второй. При этом, чаще всего среди пациентов с наличием зуда встречалось ожирение 1 степени (9 человек, 14,1% случаев), а среди пациентов без зуда чаще всего встречались случаи хронического гастрита (15 человек, 8,1% случаев).

Кроме того, было установлено, что шансы наличия зуда в группе пациентов с наличием ожирения были выше в 13,8 раза, по сравнению

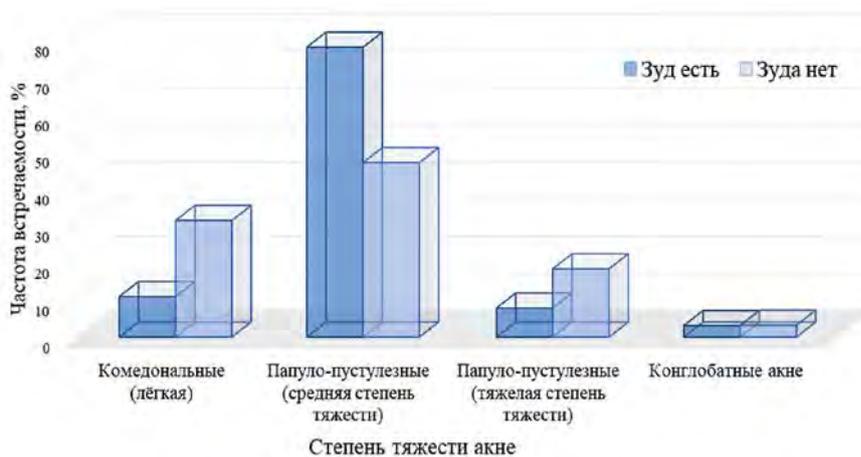


Рисунок 3. Распределение наличия и/или отсутствия зуда у пациентов в зависимости от степени тяжести акне ($p < 0,05$).

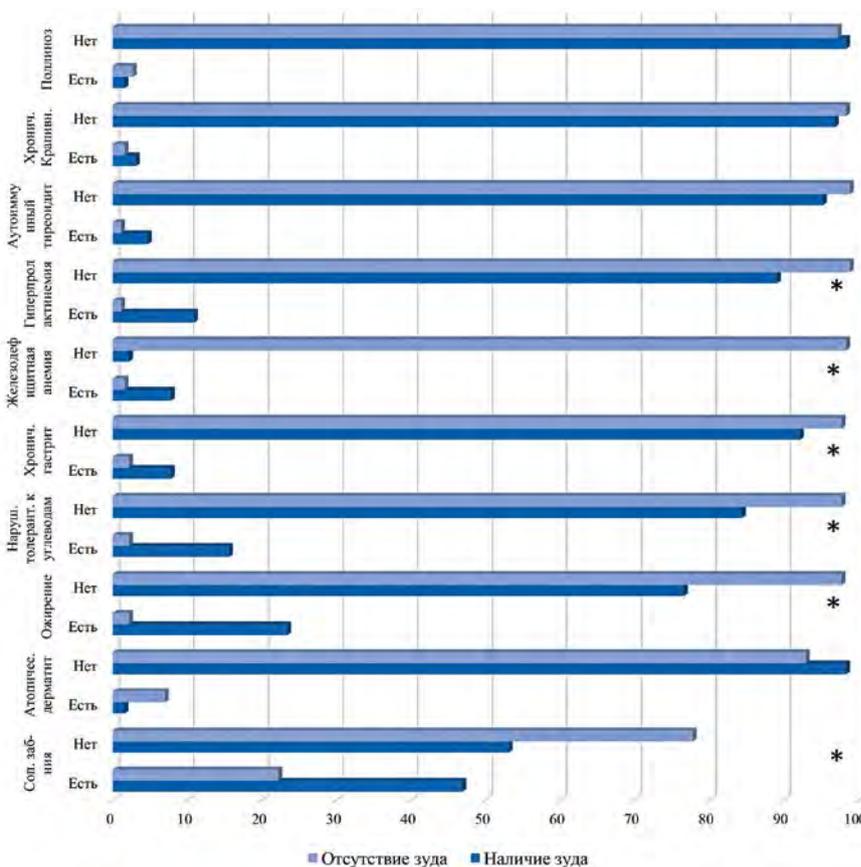


Рисунок 4. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов в исследуемых группах (* $p < 0,05$).

с группой пациентов без ожирения, у пациентов с нарушением толерантности к углеводам шансы наличия зуда были выше в 8,4 раза, по сравнению с группой пациентов без нарушения толерантности к углеводам. Шансы наличия зуда в группе пациентов с наличием железодефицитной анемии были выше в 5,2 раза, по сравнению с группой пациентов без железодефицитной анемии. Шансы наличия зуда в группе пациентов с наличием гиперпролактинемии были выше в 11,2 раза, по сравнению с группой пациентов без гиперпролактинемии (рис. 4).

Пациенты сравнивали ощущение зуда с ощущением щекотки (8 человек – 12,5% случаев), покалыванием (30 человек – 46,9% случаев), укусом комара (26 человек – 40,6% случаев). Было установлено, что чаще всего зуд усугублял стресс (25 человек, 39,1% случаев).

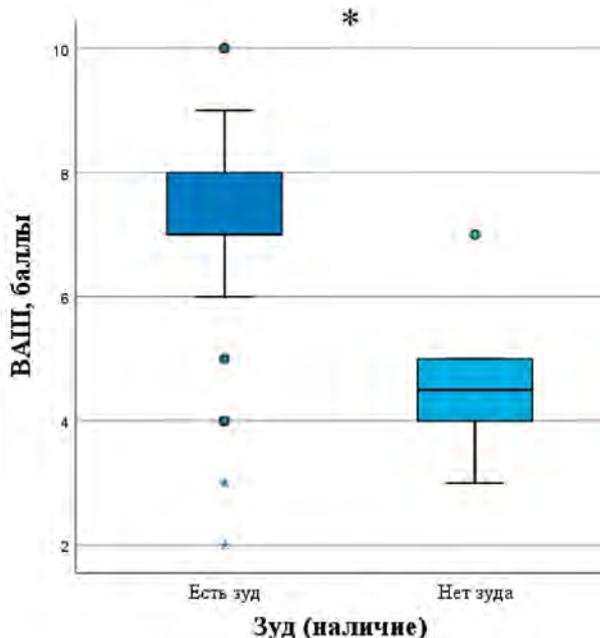


Рисунок 5. Распределение ВАШ среди пациентов ($p < 0,001^*$).

Для облегчения зуда 26 человек (40,6% случаев) используют протирание водой, 36 человек (56,2% случаев) расчёсывают, комбинацию этих действий выполняют только 2 человека (3,1% случаев). При этом длительность эпизода в среднем длилась $0,56 \pm 0,5$ минут.

Чаще всего зуд возникал несколько раз в неделю (так ответили 31 человек, 48,4% случаев), чуть меньше людей сказали, что зуд возникал ежедневно (28 человек, 43,8% случаев), несколько раз в месяц зуд возникал у 4 человек (6,2% случаев), и, что зуд возникает несколько раз в день, ответил только один пациент (1,6% случаев).

Психологические проблемы по причине зуда распределились следующим образом: не было психологических проблем у 22 человек (34,4%), тревожность была у 25 человек (39,1%), нарушение концентрации внимания было у 16 человек (25%), а комбинация тревожности и нарушения концентрации внимания была только у одного человека (1,6%).

Трудности с засыпанием по причине зуда иногда испытывали 11 человек (17,2%), а пробуждение ночью по причине зуда отмечали 5 человек (7,8%).

У пациентов с зудом среднее значение ВАШ было $7 \pm 1,6$ балла, у пациентов без зуда среднее значение ВАШ составило $4,5 \pm 1,2$ балла (рис. 5).

Влияние на качество жизни у пациентов с акне и сопутствующим зудом по данным дерматологического индекса качества жизни (DLQI) было значительно сильнее, чем у пациентов без сопутствующего зуда (табл. 1).

У пациентов с наличием зуда влияние на социальные аспекты по данным индекса APSEA статистически значимо выше, чем у пациентов без зуда (табл. 2).

Аналогичные результаты были согласно индексу Cadi – у пациентов с зудом данный показатель был статистически значимо выше, средний показатель у пациентов с сопутствующим зудом составил $9,5 \pm 2,1$, тогда как у пациентов без зуда $7,2 \pm 7,8$ (табл. 3).

Таблица 1
Индекс DLQI в зависимости от наличия зуда

Показатель	Категории	Индекс DLQI			p
		M \pm SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Min-Max	
Зуд	Есть	20,5 \pm 3,3	21 [20;22]	12–29	<0,001*
	Нет	13,3 \pm 4,8	14 [8;16]	5–24	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни, $r = 0,863$ – тесная корреляционная связь.

Таблица 2
Индекс APSEA в зависимости от наличия зуда

Показатель	Категории	Индекс APSEA			p
		M \pm SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Min-Max	
Зуд	Есть	119,8 \pm 7,5	120 [117;122]	103–143	<0,001*
	Нет	108,7 \pm 12,7	109 [99;115]	75–138	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни, $r = 0,863$ – тесная корреляционная связь.

Таблица 3
Индекс Cadi в зависимости от наличия зуда

Показатель	Категории	Индекс CADI			p
		M \pm SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Min-Max	
Зуд	Есть	9,5 \pm 2,1	10 [9;10]	3–15	<0,001*
	Нет	7,2 \pm 7,8	7 [4;8]	2–10	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни, $r = 0,863$ – тесная корреляционная связь.

Таблица 4
Показатель Rosenberg self-esteem scale в зависимости от наличия зуда

Показатель	Категории	Показатель Rosenberg self-esteem scale			p
		M \pm SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Min-Max	
Зуд	Есть	16,6 \pm 22,6	17 [15;18]	9–21	<0,001*
	Нет	18,9 \pm 3	19 [17;21]	12–25	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни, $r = 0,863$ – тесная корреляционная связь.

Показатель Rosenberg self-esteem scale статистически значимо выше был у пациентов с отсутствием зуда, что указывает на наличие большей встречаемости низкой самооценки среди пациентов с акне и сопутствующим зудом, по сравнению с больными без зуда (табл. 4).

Выводы

Изучение распространенности зуда при акне является актуальным направлением и позволяет расширить понимание о роли субъективных ощущений в развитии акне

и дополнительно оценить влияние данного дерматоза на качество жизни пациентов. В связи с выявленным усугублением при наличии зуда показателей нарушения качества жизни и социальной активности пациентов с акне, коррекция данного симптома в дальнейшем может повысить приверженность пациентов к терапии и ускорить наступление улучшения и регресса высыпаний.

Список литературы / References

1. Tan J.K.L., Stein Gold L.F., Alexis A.F., Harper J.C. *Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation*. *Semin Cutan Med Surg*. 2018 Jun; 37 (3S): S60–S62. DOI: 10.12788/j.sder.2018.024. PMID: 30192343.

2. Круглова Л.С. Акне и розацеа. Под редакцией Кругловой Л.С. ГЭОТАР-Медиа. 2021. С. 7–16.
Kruglova L.S. *Acne and rosacea*. Edited by Kruglova L.S. GEOTAR-Media. 2021. pp. 7–16. (In Russ.).
3. Dreno B., Gollnick H.P., Kang S, et al; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Understanding innate immunity and inflammation in acne: Implications for management*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(suppl 4):3–11.
4. Bellew S., Thiboutot D., Del Rosso J.Q. *Pathogenesis of acne vulgaris: what's new, what's interesting and what may be clinically relevant*. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(6):S82–S85.
5. Niemeier V., Kupfer J., Gieler U. *Acne vulgaris – psychosomatic aspects*. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006 Dec; 4 (12): 1027–36.
6. Smulevich A.B., Ivanov O.L., Lvov A.N., Dorozhenok I. Yu. *Modern psychodermatology: an analysis of the problem*. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2005; 6: 33–40. (In Russ.).

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Львов Андрей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, руководитель отдела аспирантуры и ординатуры¹, главный научный сотрудник². E-mail: alvov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3875-4030

Сидоренко Елизавета Евгеньевна, врач-дерматовенеролог, ассистент кафедры кожных и венерических болезней³. E-mail: liza_11.94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9954-2920

Сидоренко Ольга А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней³. E-mail: okt@rostgmu.ru.

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

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

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

Автор для переписки: Сидоренко Елизавета Евгеньевна. E-mail: liza_11.94@mail.ru

About authors

Lvov Andrey N., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology, head of Dept of Postgraduate and Residency Studies¹ chief researcher². E-mail: alvov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3875-4030

Sidorenko Elizaveta E., dermatovenereologist, assistant at Dept of Skin and Venereal Diseases³. E-mail: liza_11.94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9954-2920

Sidorenko Olga A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Skin and Venereal Diseases³. E-mail: okt@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-7387-2497

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

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

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

Corresponding author: Sidorenko Elizaveta E. E-mail: liza_11.94@mail.ru

Для цитирования: Львов А.Н., Сидоренко Е.Е., Сидоренко О.А. Анализ распространенности зуда и его характеристик у пациентов с акне. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-41-45>

For citation: Lvov A.N., Sidorenko E.E., Sidorenko O.A. Itch prevalence analysis and its characteristics among acne patients. *Medical alphabet*. 2024; (9): 41–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-41-45>

Особенности течения заболевания, качества жизни и цитокинового профиля у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и коморбидной депрессией

Н. А. Горлова, Ю. В. Шеренговская, Д. А. Равлюк, Д. В. Прохоров, М. Б. Испирьян

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского), Симферополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. изучение особенностей течения заболевания, качества жизни и цитокинового профиля у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией.

Материал и методы. В проспективном одномоментном сравнительном исследовании приняли участие 154 пациента с вульгарным псориазом в стационарной стадии; из них были сформированы две группы: 83 пациента с коморбидной депрессией и 71 – без коморбидной депрессии. Для определения симптомов депрессии и ее тяжести использовали шкалу Гамильтона.

Результаты. Пациенты с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией характеризовались более молодым возрастом ($p=0,007$), более тяжелым течением заболевания по индексу PASI ($p<0,001$), визуально-аналоговой шкале ($p=0,014$), более высокой частотой рецидивов ($p=0,012$) и более низким уровнем качества жизни по опроснику DLQI ($p<0,001$), а также более высокими значениями IL-6 и IL-17 в сыворотке крови ($p=0,011$; $p=0,001$ соответственно). Установлен обратный характер корреляционной связи между средним суммарным значением по шкале Гамильтона и возрастом пациентов ($r=-0,61$; $p=0,002$), прямой – средними суммарными значениями по индексу PASI ($r=0,72$; $p=0,001$), визуально-аналоговой шкале ($r=0,63$; $p<0,001$), DLQI ($r=0,69$; $p=0,001$) и IL-17 ($r=0,62$; $p=0,012$).

Заключение. У пациентов с депрессией вульгарный псориаз в стационарной стадии протекает тяжелее, сопровождается нарастанием системных провоспалительных сдвигов и более существенным снижением качества жизни, чем у пациентов без депрессии. Полученные результаты необходимо учитывать при выборе стратегии терапевтического воздействия на вульгарный псориаз, что позволит персонализировать лечение и повысить его эффективность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вульгарный псориаз, депрессия, качество жизни, цитокиновый профиль.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Features of the course of the disease, quality of life and cytokine profile in patients with psoriasis vulgaris in the stationary stage and comorbid depression

N. A. Gorlova, Yu. V. Sherengovskaya, D. A. Ravlyuk, D. V. Prokhorov, M. B. Ispiryann

Order of the Red Banner of Labor of the Medical Institute named after S.I. Georgievsky (structural unit V.I. Vernadsky Crimean Federal University), Simferopol, Russia

SUMMARY

Aim. To study the characteristics of the course of the disease, quality of life and cytokine profile in patients with psoriasis vulgaris in the stationary stage and depression.

Material and methods. A prospective, cross-sectional comparative study involved 154 patients with vulgar psoriasis in the stationary stage; Of these, two groups were formed: 83 patients with comorbid depression and 71 without comorbid depression. The Hamilton scale was used to determine depressive symptoms and severity.

Result. Patients with psoriasis vulgaris in the stationary stage and depression were characterized by a younger age ($p=0,007$), a more severe course of the disease according to the PASI index ($p<0,001$), visual analogue scale ($p=0,014$), and a higher frequency of relapses ($p=0,012$) and a lower level of quality of life according to the DLQI questionnaire ($p<0,001$), as well as higher values of IL-6 and IL-17 in the blood serum ($p=0,011$; $p=0,001$, respectively). An inverse correlation was established between the average total value on the Hamilton scale and the age of the patients ($r=-0,61$; $p=0,002$), a direct one – with the average total values on the PASI index ($r=0,72$; $p=0,001$), visually analogue scale ($r=0,63$; $p<0,001$), DLQI ($r=0,69$; $p=0,001$) and IL-17 ($r=0,62$; $p=0,012$).

Conclusion. In patients with depression, psoriasis vulgaris in the stationary stage is more severe, accompanied by an increase in systemic pro-inflammatory changes and a more significant decrease in quality of life than in patients without depression. The results obtained must be taken into account when choosing a therapeutic strategy for psoriasis vulgaris, which will personalize treatment and increase its effectiveness.

KEY WORDS: psoriasis vulgaris, depression, quality of life, cytokine profile.

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

Введение

Псориаз – это системное хроническое иммуноопосредованное заболевание мультифакториального генеза, поражающее 1–2% населения и при типичном течении

характеризующееся рецидивирующими эпизодами возникновения шелушащихся четко очерченных бляшек красного цвета [1]. Коморбидная психоэмоциональная

патология, в частности депрессия считается одним из значимых предикторов усугубления клинических симптомов, ухудшения качества жизни пациентов и снижения эффективности патогенетической терапии вульгарного псориаза и, как следствие, неблагоприятных исходов [2–7].

Депрессия различной выраженности может выявляться у существенной части пациентов с вульгарным псориазом (по некоторым данным порядка 90,3 %) [8], причем ее негативное влияние на прогноз реализуется в значительной степени в силу схожих патогенетических механизмов, в числе которых иммунное воспаление, гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, дополнительное значение может иметь характерное для депрессии снижение экспрессии мелатонина [2], тесно ассоциированное с поддержанием хронического системного воспалительного ответа [9].

Тем не менее ряд существенных аспектов, характеризующих течение вульгарного псориаза в стационарной стадии и качество жизни у пациентов с депрессией, остается дискуссионным. Кроме того, отсутствуют работы, оценивающие изменения цитокинового профиля и их взаимосвязь с депрессией у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии. При этом можно полагать, что учет этих особенностей позволит повысить эффективность терапии как вульгарного псориаза в стационарной стадии, так и депрессии у пациентов данной категории.

Таким образом, проблема взаимосвязи вульгарного псориаза в стационарной стадии и депрессии остается актуальной.

Цель исследования – изучение особенностей клинического течения заболевания, качества жизни и цитокинового профиля у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией.

Материал и методы

Проведено проспективное одномоментное сравнительное исследование на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская больница Черные воды». В исследовании приняли участие 154 пациента в возрасте от 18 до 40 лет (средний 31,2 [29,7; 35,6] лет), из них мужчин 67 (43,5 %) с вульгарным псориазом.

Критерии включения: пациенты в возрасте 18–40 лет с установленным диагнозом вульгарный псориаз (не менее 12 месяцев) легкой и средней степени тяжести в стационарной стадии при значении итогового показателя по PASI до 20 баллов, письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты в возрасте младше 18 и старше 40 лет; тяжелой степенью тяжести; прогрессирующей и регрессирующей стадией вульгарного псориаза; дефицитом или избыточной массой тела; хроническими инфекционными, воспалительными, эндокринными, аутоиммунными, онкологическими заболеваниями; психической патологией; курящие; отказавшиеся от участия в исследовании.

На основании результатов шкалы Гамильтона (HDRS) все пациенты с вульгарным псориазом были разделены на две группы. В 1-ю группу вошло 83 (53,9 %) пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией (средний суммарный показатель по HDRS 12,9 [11,9; 14,7] баллов); 2-ю (контрольную) группу составил 71 (46,1 %) пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии без симптомов депрессии (средний суммарный показатель по HDRS 2,2 [1,4; 3,1] баллов).

Диагноз вульгарный псориаз устанавливали по кодификационным критериям МКБ-10 (класс L40). С целью объективизации тяжести клинического течения заболевания мы применяли индекс для оценки распространенности и тяжести псориаза («Psoriasis Area and Severity Index», PASI) [10], интенсивность зуда определяли по визуально-аналоговой 10-балльной шкале (ВАШ) [11]. У всех пациентов уровень депрессии оценивали с помощью Госпитальной шкалы Гамильтона («Hamilton Rating Scale for Depression», HDRS) [12], качество жизни определяли по опроснику «Дерматологический индекс качества жизни» (Dermatology Life Quality Index, DLQI) [17].

У всех пациентов оценивали уровни IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23 в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «ЗАО Вектор-Бест», Россия и «Immuno Biological Laboratories», Германия. Забор крови осуществляли пункцией кубитальной вены утром (7.00–10.00), натощак, в состоянии покоя (как минимум 15 минут).

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft.Inc., USA). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) 25-й и 75-й перцентили. Качественные признаки описывали с помощью абсолютного количества значений и процентных долей. Сравнение между группами по количественным показателям осуществляли с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни, по качественным – с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Направление и тесноту взаимосвязи между показателями оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительная характеристика клинических особенностей заболевания и качества жизни у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии с депрессией и без депрессии представлена в *таблице 1*.

При сравнении групп пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией и вульгарным псориазом в стационарной стадии без депрессии число мужчин и женщин оказалось сопоставимым. Сравнимые группы статистически значимо различались по половому составу: в группе пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией было больше женщин – 55 (66,3 %) против 32 (45,1 %) в группе пациентов без депрессии, В то же

Таблица 1
Сравнительная характеристика клинических особенностей заболевания и качества жизни у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией и без депрессии

Показатель	Пациенты с ВП СС и депрессией (n=83)	Пациенты с ВП СС без депрессии (n=71)	p
Мужчины/женщины, n (%)	28 (33,7) / 55 (66,3)	39 (54,9) / 32 (45,1)	0,024
Средний возраст, лет	25,1 [24,8;27,3]	37,5 [36,1;39,8]	0,007
Возраст дебюта псориаза, годы Медиана [25%; 75%]	18,2 [15,4;18,7]	16,5 [15,0;18,1]	0,165
Длительность заболевания, лет Медиана [25%; 75%]	2,6 [1,8;3,7]	8,4 [6,6;9,3]	0,002
Легкая степень тяжести, n (%)	33 (39,8)	44 (62,0)	0,028
Средняя степень тяжести, n (%)	50 (60,2)	27 (38,0)	0,027
ССО по шкале PASI, баллы Медиана [25%; 75%]	14,8 [12,4;16,6]	8,6 [7,5; 11,1]	<0,001
Легкий/умеренный зуд, n (%)	27 (32,5)/56 (67,5)	48(67,6) / 23(32,4)	0,002
ССО по ВАШ, баллы Медиана [25%; 75%]	5,1 [4,7;6,8]	2,2 [1,6;3,5]	0,014
Частота рецидивов Медиана [25%; 75%]	6,3 [3,6;7,5]	3,2 [2,1;4,3]	0,012
Легкая степень снижения КЖ, n (%)	20 (24,1)	54 (76,1)	<0,001
Умеренная степень снижения КЖ, n (%)	39 (47,0)	16 (22,5)	0,021
Тяжелая степень снижения КЖ, n (%)	24 (28,9)	1 (1,4)	<0,001
ССО по опроснику DLQI, баллы Медиана [25%; 75%]	10,3 [9,1;12,8]	5,2 [4,1; 6,4]	<0,001

Примечание. ВП СС – вульгарный псориаз в стационарной стадии, ССО – средняя суммарная оценка, КЖ – качество жизни, p – значимость различий между показателями групп пациенток с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией и без депрессии.

Таблица 2
Уровни (Ме [25%;75%]) цитокинов в сыворотке крови у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии с депрессией и без депрессии

Показатель, пг/мл	Пациенты с ВП СС и депрессией (n=83)	Пациенты с ВП СС без депрессии(n=71)	p
IL-6	7,9[6,3; 10,8]	4,7[3,8±7,0]	0,011
IL-10	2,2[3,6;1]	2,6[4,0;6,6]	0,077
IL-17	6,3 [4,0;8,1]	3,7[2,8; 5,1]	0,011
IL-23	10,6[8,3;12,1]	9,9 [7,7;11,6]	0,071

Примечание: ВП СС – вульгарный псориаз в стационарной стадии, p – значимость различий между показателями групп пациенток с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией и без депрессии.

время в группе с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией пациенты были статистически значимо младше (средний возраст составил 25,1[24,8;27,3]

лет против 37,5[36,1;39,8] лет в группе пациентов без депрессии, $p=0,007$). Обнаружена значимая отрицательная корреляционная связь между возрастом пациентов на момент обследования и тяжестью депрессии по шкале HDRS ($r=-0,61$; $p=0,002$). Не отмечено между сравниваемыми группами статистически значимых различий в возрасте дебюта и длительности заболевания. Вместе с тем полученные данные свидетельствуют о более высокой статистически значимой представленности у пациентов в группе с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией средней степени тяжести заболевания – в 50(60,2%) случаев и умеренной интенсивности зуда – в 56 (67,5%) случаев по сравнению с пациентами в группе с вульгарным псориазом в стационарной стадии без депрессии – в 27 (38,0%) случаев ($p=0,027$), в 23(32,4%) случаев ($p=0,002$) соответственно. У пациентов в группе с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией выявлены также статистически значимо более высокие значения средних суммарных оценок по PASI, а именно 14,8 [12,4;16,6] баллов и по Pruritus, а именно 5,1 [4,7;6,8] баллов против 8,6 [7,5; 11,1] баллов ($p<0,001$) и 2,2 [1,6;3,5] баллов ($p=0,014$) соответственно у пациентов в группе с вульгарным псориазом в стационарной стадии без депрессии. Установлены положительные ассоциации между тяжестью депрессии (оценкой по шкале HDRS) и средними суммарными значениями по PASI ($r=0,72$; $p=0,001$) и ВАШ ($r=0,63$; $p<0,001$). Кроме того, у пациентов в группе с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией была выше частота рецидивов заболевания (6,3 [3,6;7,5] раз в год против 3,2 [2,1;4,3] раз в год у пациентов в группе без депрессии, $p=0,012$).

При сравнении результатов, полученных по опроснику DLQI, у пациентов в группе с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией тяжелое снижение КЖ определялось в 24 (28,9%) случаев, тогда как у пациентов в группе с вульгарным псориазом в стационарной стадии без депрессии имело место лишь в 1 (1,4) случаев ($p<0,001$). Показатель средней суммарной оценки качества жизни по опроснику DLQI был также статистически значимо выше у пациентов в группе с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией по сравнению с пациентами в группе без депрессии – 10,3 [9,1;12,8] баллов против 5,2[4,1; 6,4] баллов соответственно ($p<0,001$). Высокий балл по DLQI статистически значимо ассоциировался с тяжестью депрессии ($r=0,68$; $p=0,001$).

При изучении уровня цитокинов в сыворотке крови в группе пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией по сравнению с группой пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии без депрессии выявлено статистически значимое увеличение уровней IL-6 ($p=0,011$) и IL-17 ($p=0,001$) (табл. 2). Уровни IL-10 и IL-23 не различались между сравниваемыми группами. Гиперпродукция IL-17 статистически значимо коррелировала с тяжестью депрессии ($r=0,62$; $p=0,012$).

Обсуждение

Клиническая значимость депрессии при вульгарном псориазе в стационарной стадии неоднозначна. В ряде ранее выполненных работ отмечено влияние на ее формирование и тяжесть гендерной принадлежности: обнаружена более высокая распространенность и выраженность депрессии у женщин с вульгарным псориазом [13]. Согласно данным других исследователей, риск развития и тяжесть депрессии не зависит от пола и возраста пациентов с вульгарным псориазом [14] или ее формирование наблюдается преимущественно у пациентов в молодом возрасте [13]. Отмечена более высокая распространенность и выраженность депрессии среди пациентов с ранним дебютом заболевания (до 18 лет) [15] и в ранние (менее 5 лет) сроки заболевания [8]. В настоящем исследовании установлена более высокая распространенность депрессии у женщин (% против у мужчин). Эти результаты согласуются с ранее выполненными исследованиями, в которых изучали связь между полом и депрессией у пациентов с вульгарным псориазом [16,17]. Вместе с тем нами не отмечено связи распространенности и тяжести депрессии с возрастом дебюта заболевания, возраст пациентов и длительность вульгарного псориаза коррелировали с выраженностью депрессии.

В то же время при анализе особенностей течения заболевания в группе пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией нами был выявлен ряд характерных для него особенностей, который заключался в более тяжелом течении заболевания (по оценке индексов PASI, ВАШ и DLQI) и наличии частых рецидивов. Это согласуется с данными других исследователей [8]. В ряде исследований степень тяжести вульгарного псориаза рассматривается в качестве предиктора формирования депрессии [18.], вместе с тем в работе Jing D. et al. [14] подтверждения непосредственно прямой сопряженности степени тяжести заболевания с депрессивными симптомами отсутствуют. Преимущественное число исследователей указывает, что концептуальные модели вульгарного псориаза и депрессии предполагают сложные двунаправленные связи [2]. При этом отмечено, что у пациентов с вульгарным псориазом депрессия в отношении тяжести заболевания обладает более высокой степенью прогностической значимости в отличие от двусторонней направленности [19, 20]. В настоящем исследовании продемонстрировано наличие высокой корреляции между показателями по PASI и тяжестью депрессии, что может быть основанием для рассмотрения последней в качестве предиктора прогрессирования вульгарного псориаза. Помимо этого, согласно данным мета-анализа Di Matteo M. R. et al. [26], у пациентов с депрессией приверженность к медикаментозной терапии фактически в 3 раза ниже по сравнению с пациентами без депрессии. Следовательно, можно предположить, что приверженность наших пациентов с депрессией к топической и симптоматической терапии была снижена, что, по-видимому, являлось еще одной причиной, объясняющей более высокую распространенность средней степени тяжести и более высокие

показатели по PASI у пациентов с депрессией. Сходные данные получены в работе Jin W. et al. [21], в которой было показано, что у пациентов с вульгарным псориазом тяжесть поражения кожи значительно коррелирует с показателями тревоги и депрессии, оцененными с помощью опросников HADS-A и HADS-D. Нами также выявлена сопряженность между тяжестью депрессивных симптомов и интенсивностью зуда по оценке ВАШ. Предполагается, что депрессия может индуцировать зуд через активацию сигнального пути STAT3 и последующую выработку кератиноцитами субстанции P, повышенный уровень которой тесно ассоциирован с усилением зуда при вульгарном псориазе [22.]. Полученные нами результаты соотносятся с данными ряда других ранее выполненных работ [23, 24]. Более того, в исследовании D'Erme A.M. et al. [24] отмечено, что назначение антидепрессивного препарата (эсциталопрама) приводило к существенному снижению тяжести депрессивных симптомов и сопровождалось ослаблением интенсивности зуда. Установленная в настоящем исследовании прямая сильная корреляционная связь итоговой оценки КЖ по опроснику DLQI с тяжестью депрессии ожидаема, так как последняя признана серьезным (более сильным, чем тяжесть и длительность заболевания, локализация кожного процесса) независимым предиктором снижения повседневной деятельности и самовосприятия удовлетворенности своим здоровьем, профессиональной и социальной активности [25, 26]. Полученные нами результаты подтверждает клиническую и психосоциальную значимость депрессии при вульгарном псориазе в стационарной стадии и хорошо соотносятся с данными других авторов, которые акцентируют необходимость осуществления скрининга и контроля депрессии у данной категории пациентов [27].

Еще одной задачей настоящего исследования была оценка изменений цитокинового профиля (IL-6, IL-10, IL-17 и IL-23) у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией. Согласно результатам ряда исследований, эти маркеры имеют высокую значимость при вульгарном псориазе, в том числе прогностическую. В настоящем исследовании у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии депрессия ассоциировалась со статистически значимым повышением секреции провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-17, что объединяет вульгарный псориаз и депрессию в плане общности аспектов патогенеза. В то же время известно, что нарастание секреции этих цитокинов сопряжено с утяжелением вульгарного псориаза [28, 29]. Кроме того, нами отмечена статистически значимая сопряженность высоких значений IL-17 с тяжестью депрессивных симптомов, что может иметь существенную значимость для неблагоприятного прогноза (усугубление вульгарного псориаза и его исходов) таких пациентов.

Заключение

Таким образом, у пациентов с депрессией вульгарный псориаз в стационарной стадии протекает тяжелее и сопровождается более существенным снижением

качества жизни, чем у пациентов без депрессии. Кроме того, у пациентов с вульгарным псориазом присоединение депрессии ассоциировано с нарастанием системных провоспалительных сдвигов. Наличие взаимосвязи между вульгарным псориазом в стационарной стадии и депрессией диктует необходимость проведения скрининга аффективных расстройств у пациентов этой категории, а также, вероятно, при выборе стратегии терапевтического воздействия на вульгарный псориаз важно учитывать наличие или отсутствие депрессии.

Список литературы / References

1. Круглова Л. С., Бакулев А. Л., Коротаева Т. В., Лиля А. М., Переверзева Н. О. Псориаз. ГЭОТАР-Медиа. 2022. – 328 с.
2. Kruglova L. S., Bakulev A. L., Korotaeva T. V., Lilia A. M., Pereverzeva N. O. Psoriasis. GEOTAR-Media. 2022. – 328 p. (In Russ.).
3. Sahi FM, Masood A, Danawar NA, et al. Association Between Psoriasis and Depression: A Traditional Review. *Cureus*. 2020;12(8): e9708. <https://doi.org/10.1016/j.cureus.2020.09.078>
4. Самушия М. А., Рожкова Ю. И., Затеишчиков Д. А., Круглова Л. С., Лобанова В. М. Соматореактивная циклотимия. Вопросы конкурирующих за роль осциллятора ритма аффективной патологии соматических заболеваний: псориаз и легочная артериальная гипертензия (клинический случай). *Психиатрические расстройства в общей медицине*. 2018. – N4. – С. 21–26. Samushiya M. A., Rozhkova Yu. I., Zateyshchikov D. A., Kruglova L. S., Lobanova V. M. Somatoreactive cyclothymia. Issues of somatic diseases competing for the role of rhythm oscillator of affective pathology: psoriasis and pulmonary arterial hypertension (clinical case). *Psychiatric disorders in general medicine*. 2018. – N4. – pp. 21–26 (In Russ.).
5. Владимирова И. С., Круглова Л. С., Свиридов О. В., Самушия М. А. Эффективность терапии больных псориазом с тревогой и депрессией ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом. *Медицинский алфавит*. 2023 (24): 28–35. Vladimirova I. S., Kruglova L. S., Sviridov O. V., Samushiya M. A. Efficacy of treatment of patients with psoriasis with anxiety and depression with the interleukin-23 inhibitor guselkumab. *Medical alphabet*. 2023 (24): 28–35 (In Russ.).
6. Mathur A., Neema S., Sahu R., Radhakrishnan S. Anxiety, depression and harmful use of alcohol in severe chronic plaque psoriasis: A cross-sectional study. *Med J Armed Forces India*. 2023; 79 (4): 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.mja.2020.10.014>.
7. Якубович А. И., Новицкая Н. Н., Баранчук Н. И. Психосоматические аспекты патогенеза псориаза. *Сибирский медицинский журнал*. (Иркутск). 2013; 118 (3): 5. Yakubovich A. I., Novitskaya N. N., Baranchuk N. I. Psychosomatic aspects of the pathogenesis of psoriasis. *Siberian Medical Journal*. (Irkutsk). 2013; 118 (3): 5 (In Russ.).
8. Schmieder A., Schaarschmidt M.-L., Umar N., et al. Comorbidities significantly impact patients' preferences for psoriasis treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):363–372. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.08.023>.
9. Sriramoju S., Dunde S., Eggadi V., et al. Evaluation of Depression and Quality of Life in Patients With Psoriasis. *International Journal of Dermatology and Venereology*. 2022;5(1):27–31. <https://doi.org/10.1097/JD9.000000000000180>
10. Бурчаков Д. И., Успенская Ю. Б. Антиоксидантный, противовоспалительный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017; 117 (4–2): 67–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174267-73>
11. Burchakov D. I., Uspenskaya Yu. B. Antioxidant, anti-inflammatory and sedative effects of melatonin: results of clinical studies. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S. S. Korsakov. Special issues. 2017; 117 (4–2): 67–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174267-73>
12. Fredriksson T, Petterson U. Severe psoriasis- oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978; 157 (4): 238–244
13. Giff A. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehabilitation Nursing*. 1989; 14: 313–35
14. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23: 56–62.
15. Duvetorp A., Mrowietz U., Nilsson M., Seifert O. Sex and Age Influence the Associated Risk of Depression in Patients with Psoriasis: A Retrospective Population Study Based on Diagnosis and Drug-Use. *Dermatology*. 2021; 237: 595–602
16. Jing D., Xiao H., Shen M., et al. Association of Psoriasis with Anxiety and Depression: A Case-Control Study in Chinese Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 771645. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.771645>
17. Tian, Zhen, et al. A Chinese cross-sectional study on depression and anxiety symptoms in patients with psoriasis vulgaris. *Psychology, health & medicine* 24.3 (2019): 269–280
18. Golpour M., Hosseini S. H., Khademloo M., et al. Depression and Anxiety Disorders among Patients with Psoriasis: A Hospital-Based Case-Control Study. *Dermatol Res Pract*. 2012; 2012: 381905. <https://doi.org/10.1155/2012/381905>
19. Maiouak M., El Harch I., Chakri I., et al. Depression, Anxiety, and Quality of Life among Patients with Psoriasis: Prevalence, and Associated Factors. *Open Access Library Journal*. 2023; 10: 1–14. <https://doi.org/10.4236/oalib.1109989>
20. Kurd S. K., Troxel A. B., Crits-Christoph P., Gelfand J. M. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010; 146(8):891–5. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.186>.
21. Krishnadas R., Nicol A., Sassarini J., et al. Circulating tumour necrosis factor is highly correlated with brainstem serotonin transporter availability in humans. *Brain Behav Immun*. 2016; 51: 29–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.08.005>.
22. Jaremkova L. M., Lindgren M. E., Kiecolt-Glaser J. K. Synergistic relationships among stress, depression, and troubled relationships: insights from psychoneuroimmunology. *Depress Anxiety*. 2013;30(4):288–296. <https://doi.org/10.1002/da.22078>
23. Jin W., Zhang S., Duan Y. Depression Symptoms Predict Worse Clinical Response to Etanercept Treatment in Psoriasis Patients. *Dermatology*. 2019;235(1):55–64. <https://doi.org/10.1159/000492784>
24. Bouguéon K., Misery L. Depression and psoriasis. *Ann Dermatol Venerol*. 2008;135(Suppl 4):254–258.
25. Reich A., Mędrak K., Szepletowski J. C. Interplay of Itch and Psyche in Psoriasis: An Update. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(217):55–7. <https://doi.org/10.2340/00015555-2374>.
26. D'Erme A. M., Zanieri F., Campolmi E., et al. Therapeutic implications of adding the psychotropic drug escitalopram in the treatment of patients suffering from moderate-severe psoriasis and psychiatric comorbidity: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014; 28: 246–249.
27. Fabbrozo M., Romano F., Arrigo M. P. Multivariate Analysis of Depression Prevalence in Psoriasis Patients: A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4):2060
28. Miller A. H. Beyond depression: The expanding role of inflammation in psychiatric disorders. *World Psychiatry*. 2020; 19: 108–109. <https://doi.org/10.1002/wps.20723>
29. Ahmad Fuat M. S., Mat Yudin Z., Muhammad J., Mohd Zin F. Quality of Life and Its Associated Factors among Patients with Psoriasis in a Semi-Urban North-east Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(18):11578. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811578>
30. Balato A., Schiattarella M., Di Caprio R., et al. Effects of adalimumab therapy in adult subjects with moderate-to-severe psoriasis on Th17 pathway. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014;28(8):1016–24. <https://doi.org/10.1111/jdv.12240>
31. Смольяникова В. А., Карамова А. Э., Неведова М. А. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза. *Архив патологии*. 2020; 82 (1): 30–37. <https://doi.org/10.17116/patol20208201130>
32. Smolyannikova V. A., Karamova A. E., Nefedova M. A. The role of IL-17A and neutrophil granulocytes in the pathogenesis of psoriasis. *Pathology archive*. 2020; 82 (1): 30–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208201130>.

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Горлова Нина Александровна, ассистент. E-mail: heymakaronka@gmail.com.
Шеренговская Юлия Владимировна, ассистент. E-mail: tkachenko.julia@bk.ru.
Равлюк Дарья Александровна, к.м.н., доцент. E-mail: darya-ravlyuk@mail.ru.
Прохоров Дмитрий Валерьевич, д.м.н., профессор. E-mail: dvpro2022@mail.ru.
Испирьян Михаил Борисович, к.м.н., доцент. E-mail: salekisa1975@gmail.com.

Кафедра дерматовенерологии и косметологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАУ ВО Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского), Симферополь, Россия

Автор для переписки: Горлова Нина Александровна.
E-mail: heymakaronka@gmail.com

Для цитирования: Горлова Н. А., Шеренговская Ю. В., Равлюк Д. А., Прохоров Д. В., Испирьян М. Б. Особенности течения заболевания, качества жизни и цитокинового профиля у пациентов с вульгарным псориазом в стационарной стадии и коморбидной депрессией. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-46-50>

About authors

Gorlova Nina A., assistant. E-mail: heymakaronka@gmail.com.
Sherengovskaya Yulia V., assistant. E-mail: tkachenko.julia@bk.ru.
Ravlyuk Daria A., PhD Med., associate professor. E-mail: darya-ravlyuk@mail.ru.
Prokhorov Dmitry V., DM Sci (habil.), professor. E-mail: dvpro2022@mail.ru.
Ispiryayn Mikhail B, PhD Med., associate professor. E-mail: salekisa1975@gmail.com.

Dept of Dermatovenereology and Cosmetology of Order of the Red Banner of Labor of the Medical Institute n.a. S. I. Georgievsky (structural unit V. I. Vernadsky Crimean Federal University), Simferopol, Russia

Corresponding author: Gorlova Nina A. E-mail: heymakaronka@gmail.com

For citation: Gorlova N. A., Sherengovskaya Yu. V., Ravlyuk D. A., Prokhorov D. V., Ispiryayn M. B. Features of the course of the disease, quality of life and cytokine profile in patients with psoriasis vulgaris in the stationary stage and comorbid depression. *Medical alphabet*. 2024; (9): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-46-50>



Опыт лечения многоочаговой формы гнездной алопеции у ребенка ингибиторами Jak-киназ

А. М. Догов

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

РЕЗЮМЕ

Гнездная алопеция является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выпадением волос, опосредованным $CD8^+$ Т-клетками. Достоверно эффективных методов лечения гнездной алопеции не существует. Недавние исследования в области иммунологии волосяных фолликулов и последние разработки в области иммунопатогенеза, а также общие пути развития заболевания с другими аутоиммунными расстройствами привели к исследованию новых методов лечения, нацеленных на специфические иммунологические пути. Так называемый, путь JAK-STAT ответственен за передачу сигнала от разных цитокинов, в ядро клетки, предполагается, что блокировка данного пути, может быть эффективным при лечении гнездной алопеции.

Цель исследования. Представление клинического случая лечения многоочаговой алопеции у ребенка пероральным тофацитинибом.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии и лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с апреля 2021 года по ноябрь 2022 г. Для оценки динамики лечения использовалась шкала Severity Alopecia Tool (SALT), чтобы определить тяжесть заболевания участников. Шкала SALT учитывает процент пораженной волосистой кожи и делит ее на 6 подклассов (S_0 0%, S_1 <25%, S_2 25–49%, S_3 50–74%, S_4 75–99% и S_5 100%).

Результаты. При приеме перорального тофацитиниба в течение 6 месяцев у пациентки 9 лет, отмечалось полное восстановление роста волос на коже волосистой части головы. На период проведения лечения и в течение года после отмены препарата не выявлено значимых отклонений по результатам клинических и биохимических показателей крови. Рецидива выпадения волос после отмены препарата в течение 12 месяцев не наблюдалось.

Заключение. Ингибиторы JAK могут являться эффективными новыми методами лечения гнездной алопеции у детей. Для безопасного применения ингибиторов JAK необходимы дополнительные данные рандомизированных контролируемых клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гнездная алопеция, тофацитиниб, янус-киназы, детский возраст

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Experience in treating multifocal alopecia areata in a child with Jak kinase inhibitors

A. M. Dogov

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Alopecia Areata is an autoimmune disease characterized by hair loss mediated by $CD8^+$ T cells. There are no proven effective treatments for alopecia. Recent research on the immunology of hair follicles and recent developments in the field of immunopathogenesis, as well as common ways of developing the disease with other autoimmune disorders have led to research on new treatments, targeted at specific immunological pathways. The so-called JAK-STAT pathway is responsible for transmitting signal from different cytokines to the nucleus of the cell, suggesting that blocking this pathway may be effective in the treatment of alopecia.

Study purpose. Presentation of Clinical Case of Multi-focal Alopecia Treatment in Child Oral Tofacitinib.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the dermatology department with the laser surgery group of the Center for Pediatric Dermatology and Laboratory of Skin Pathology in children FGAU «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of Russia from April 2021 to November 2022. Severity Alopecia Tool (SALT) was used to determine the severity of the disease in participants. The SALT scale takes into account the percentage of affected hair and divides it into 6 subclasses (S_0 0%, S_1 <25%, S_2 25–49%, S_3 50–74%, S_4 75–99% and S_5 100%).

Results. When oral tofacitinib was administered for 6 months in a 9-year-old patient, full recovery of hair growth on the scalp was observed. No significant abnormalities based on clinical and biochemical blood results were found for the period of treatment and for a year after withdrawal. There was no recurrence of hair loss after the withdrawal of the drug for 12 months.

Conclusion. JAK inhibitors can be effective new treatments for alopecia in children. Additional data from randomized controlled trials are required for safe use of JAK inhibitors.

KEYWORDS: alopecia areata, tofacitinib, janus kinases, children

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

Введение

Гнездная алопеция является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выпадением волос, опосредованным $CD8^+$ Т-клетками.

Достоверно эффективных методов лечения гнездной алопеции не существует. Недавние исследования в области иммунологии волосяных фолликулов и последние разработки в области иммунопатогенеза, а также общие

пути развития заболевания с другими аутоиммунными расстройствами привели к исследованию новых методов лечения, нацеленных на специфические иммунологические пути. Так называемый, путь JAK-STAT ответственен за передачу сигнала от разных цитокинов, в ядро клетки, предполагается, что блокировка данного пути, может быть эффективным при лечении гнездной алопеции.

В нормальном волосяном фолликуле нет активности Janus-киназ, так называемых переносчиков сигнала и активаторов транскрипции, однако, при гнездовой алопеции отмечается их повышенная активность, доказательством этому являются результаты гистологических исследований, полученных у пациентов с гнездовой алопецией [1].

Так называемый, путь JAK-STAT ответственен за передачу сигнала от разных цитокинов, интерфероны, интерлейкины, другие сигнальные молекулы) в ядро клетки. После взаимодействия сигнальной молекулы с внеклеточными лигандами внутриклеточные белки JAK переходят в активную форму и взаимодействуют с белками STAT, которые образуют димеры и переносятся в ядро, где напрямую влияют на экспрессию генов. Рецепторы JAK специфически взаимодействуют с определенными группами молекул.

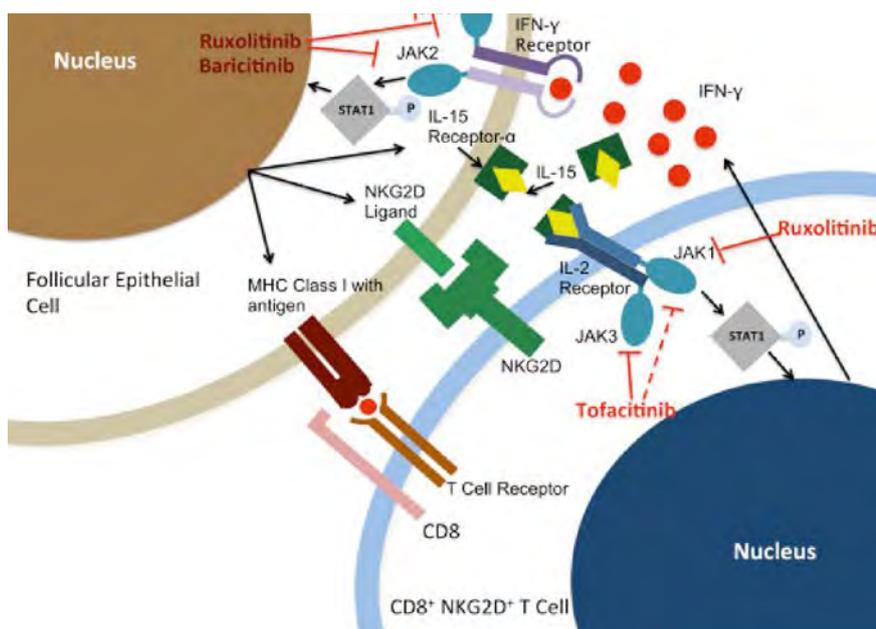


Рисунок 1. Схематическое изображение основных патогенетических механизмов при гнездовой алопеции.

Предполагается, что существует взаимосвязь между гиперэкспрессией IFN-g и потерей иммунной привилегии волосяным фолликулом путем повышения количества молекул MHC I и II класса на поверхности клеток волосяного фолликула. Доказано, что блокировка IFN-g при помощи нейтрализующих антител предотвращает возникновение очаговой алопеции у мышей, в то же время снижается уровень молекул MHC I и II класса и инфильтрация CD8+NKG2D+ цитотоксическими клетками. Сигнальный путь IL-15 также избыточно активен при очаговой алопеции (рис. 1) [2].

В зоне облысения CD8+ T-клетки продуцируют интерферон-гамма (ИФН-γ), который сигнализирует через киназы Януса 1 (JAK1) и JAK2 для усиления продукции интерлейкина-15 (ИЛ-15). В сочетании с рецептором ИЛ-15-α (белок-шаперон) ИЛ-15 связывается с поверхностью CD8+ T-клеток, что приводит к передаче сигналов через JAK1 и JAK3 для выработки большего количества ИФН-γ. Влияние ингибиторов JAK – тофацитиниба, руксолитиниба и барицитиниба – отмечено на этом пути [2].

Цель исследования: представление клинического случая лечения многоочаговой алопеции у ребенка пероральным тофацитинибом.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии и лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с апреля 2021 года по ноябрь 2021 г. Данные пациента взяты из созданного регистра пациентов с ГА у детей [3]. Комитет по этике одобрил проведение исследования до регистрации, и все участники (пациент и законные представители) подписали форму информированного согласия. Для оценки динамики лечения использовалась шкала Severity Alopecia Tool (SALT), чтобы определить тяжесть заболевания участников. Шкала

Таблица 1

Описание потери волос до начала лечения

Характер потери волос на скальпе	Локальный (в т.ч. субтотальная форма)
% алопеции с левой стороны	1
Расчет % алопеции с левой стороны	0.18
% алопеции с правой стороны	10
Расчет % алопеции с правой стороны	1.8
% алопеции верхней части головы	25
Расчет % алопеции верхней части головы	10
% алопеции затылочной части головы	30
Расчет % алопеции затылочной части головы	7.2
Шкала SALT (Severity of alopecia tool)	19.2
Оценка выпадение ресниц. 0 (нет) до 3 (нормально)	3 – Нормальное количество ресниц
Оценка выпадение бровей. 0 (нет) до 3 (нормально)	2 – Умеренное количество волос на бровях
Умеренное количество волос на бровях	Незначительно уменьшенная густота бровей с короткими промежутками или без них
Поражение ногтей	Ногти в виде напёрстка (точечные вдавления на ногтевых пластинах по типу напёрстка)

SALT учитывает процент пораженной волосистой кожи и делит ее на 6 подклассов (S_0 0%, S_1 <25%, S_2 25–49%, S_3 50–74%, S_4 75–99% и S_5 100%).

Описание клинического случая

Anamnesis vitae: ребенок от III беременности, протекавшей без особенностей. Роды самостоятельные в срок (39 недель). Масса при рождении 3800 г, длина тела 52 см. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Естественное грудное вскармливание получала до года, прикорм введен с 6 месяцев. Прививки по индивидуальному календарю в связи с частыми инфекционными заболеваниями. Травм и операций не было. Семейный анамнез: у матери аутоиммунный тиреоидит.

Anamnesis morbi: Дата начала 1-го эпизода гнездного облысения 12.11.2014 на коже волосистой части головы в области лба обнаружили очаг алопеции крупных размеров. В течение 6 месяцев пациентка лечилась у дерматолога. Проведен курс витаминотерапии (витаминный комплекс пиколинат цинка), наружно применялся крем Дермовейт в течение 1 месяца. На фоне проводимой терапии и в течение 4 месяцев после лечения очаг поражения кожи без выраженной динамики. Через 1 год самостоятельное спонтанное и полное разрешение очагов алопеции без лечения. Далее эпизоды выпадения волос после перенесенных острых респираторных вирусных заболеваний в 2017г, 2019г, 2020г, проводилось лечение ГКС системно (метипред 4 мг- курс 3 месяца), ГКС наружно мазь (мометазон), курс 3 месяца миноксидил 2% – курс 6 месяцев – без эффекта.

Госпитализирована в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии и лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» НЦЗД для дообследования и лечения.

Status localis: на коже волосистой части головы (в области прямого пробора), в области затылка, зоны макушки очаги алопеции диаметром 3, 7, и 12 см соответственно, с четкими границами по периферии очага «зона расщепленных волос» (положительный симптом «эпиляции»). Для подтверждения диагноза проведена трихоскопия пораженного очага. В очаге выявлены характерные для ГА трихоскопические признаки: «желтые точки», кавернизированные фолликулы.

Обоснование клинического диагноза. Диагноз выставлен на основании жалоб, данных анамнеза и характерной клинической картины заболевания. Клинический диагноз: Основной: Локальная многоочаговая форма (≥ 4 очагов) гнездной алопеции прогрессирующая стадия.

Проведенное обследование. По результатам микроскопического исследования кожи и волос на наличие патогенных грибов – мицелий не выявлен. В клиническом анализе крови: отклонений не выявлено. Отклонений в биохимических показателях крови (АЛТ, АСТ, общий белок, общий билирубин, общий холестерин, гликированный гемоглобин, щелочная фосфатаза) не выявлено.

С целью исключения паразитарной инвазии проведено ИФА к описторхам, токсокарам, аскаридам и кал на яйца глистов 3-кратно. По результатам обследования гельминты не обнаружены. Анализ крови на гормоны щитовидной железы (Т3 свободный, Т4 свободный, ТТГ) и антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину) в пределах нормы.

УЗИ брюшной полости и щитовидной железы: патологии не выявлено.

По решению врачебной комиссии, в связи с неэффективностью наружных гормональных средств, гормональной терапии внутрь, выраженным эстетическим дискомфортом вызываемой выпадением волос, пациентке предложено экспериментальное лечение препаратом Тофацитиниб. Пациент, а также законный представитель пациента были предупреждены о возможных нежелательных явлениях лечения, получено информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Исходная оценка также включала скрининг на микобактерии туберкулеза с использованием золотого теста QuantiFERON-TB (Qiagen, Хильден, Германия) и скрининг на вирус иммунодефицита человека и гепатиты В и С. – получены отрицательные результаты.

Пациентке назначен препарат Тофацитиниб 5 мг – утром и вечером – в течение 6 месяцев. Ежемесячно проводился забор анализа крови (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ, АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, мочевины, общий холестерин). За время исследования и спустя 12 месяцев после отмены препарата отклонений в анализах крови пациентки не выявлено.

За период лечения – единичный эпизод острого бактериального бронхита.

Результаты

Через 6 месяцев от начала терапии – полное восстановление волосяных фолликулов в очаге (рис. 2). Пациентка находилась под наблюдением в течение года, жалоб на выпадение волос не отмечалось.

Шкала SALT (Severity of alopecia tool), к моменту окончания лечения – 0 баллов.



Рисунок 2. Стандартизированные фотографии до лечения и спустя 6 месяцев лечения.



Рисунок 2 (продолжение). Стандартизированные фотографии до лечения и спустя 6 месяцев лечения.

Обсуждение

Полученный резко положительный ответ на терапию пероральным тофацитинибом, сопоставим с результатами полученными зарубежными коллегами. Самое крупное из них включало 13 пациентов в возрасте 12–17 лет, 7 пациентов со 100% выпадением волос и 6 с 20–70% выпадением волос на голове, лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день в течение 2–16 месяцев (медиана 5 месяцев) привело к улучшению среднего показателя SALT на 93% (диапазон 1–100%) от исходного уровня. Побочные эффекты были умеренными и включали инфекции верхних дыхательных путей и головные боли.

В свете эффективности пероральных ингибиторов JAK при гнездовой алопеции, естественным образом возникает вопрос о том, эффективны ли местные ингибиторы JAK. В настоящее время проводятся клинические испытания с местными ингибиторами JAK, включая местный тофацитиниб (NCT02812342) [4] и местный руксолитиниб (NCT02553330) [5].

Таким образом, недавние достижения в изучении патогенеза гнездовой алопеции показывают, что таргетная терапия тяжелой ГА находится в пределах досягаемости [6].

Выводы

Ингибиторы JAK могут являться эффективными новыми методами лечения гнездовой алопеции у детей. Для безопасного применения ингибиторов JAK необходимы дополнительные данные рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Список литературы / References

1. Damsky W., King B. A., JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
2. Alopecia areata Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis Lauren C. Strazzulla, B. A. Eddy Hsi Chun Wang, PhD DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1141>
3. 31810 The National Paediatric Alopecia Areata Registry in Russia: An overview Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.509> Murashkin, Nikolay N.
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02812342>
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02553330>
6. Tofacitinib for the Treatment of Severe Alopecia Areata in Adults and Adolescents Lucy Yichu Liu Brett Andrew King Open ArchiveDOI: <https://doi.org/10.1016/j.jisp.2017.10.003>

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторе

Догов Альберт Мухамедович, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии. ORCID: 0000-0001-9719-1656

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

Для переписки: E-mail: albert.dogov@yandex.ru

About author

Dogov Albert M., junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children of Dept of Scientific Research in Pediatrics. ORCID: 0000-0001-9719-1656

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: albert.dogov@yandex.ru

Для цитирования: Догов А. М. Опыт лечения многоочаговой формы гнездовой алопеции у ребенка ингибиторами Jak-киназ. *Медицинский алфавит.* 2024; (9): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-51-54>

For citation: Dogov A. M. Experience in treating multifocal alopecia areata in a child with Jak kinase inhibitors. *Medical alphabet.* 2024; (9): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-51-54>



Использование показателя роста для возраста (HAZ) для прогнозирования белково-энергетической недостаточности у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом с применением методов машинного обучения

О. С. Орлова^{1,2,3}

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

²ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», Москва

³Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки», Москва

РЕЗЮМЕ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – это группа генетически и клинически гетерогенных заболеваний, характеризующихся склонностью к образованию пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках при минимальной травматизации. Наиболее частым осложнением ВБЭ является нутритивная недостаточность, в патогенезе которой играют роль множество факторов.

Цель исследования. Построить модель прогнозирования возникновения белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов с различными формами ВБЭ, выявить основные признаки, влияющие на чувствительность прогнозной модели и провести оценку состоятельности модели на основании данных ретроспективного анализа о наличии БЭН у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 101 пациент в возрасте от 3 до 18 лет, с простым (n=25), пограничным (n=10) и дистрофическим (n=66) ВБЭ. Для анализа течения заболевания и построения модели прогнозирования использовался Бирмингемский индекс тяжести ВБЭ, лабораторные и антропометрические показатели, а также данные о наличии осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Для построения модели машинного обучения использовалась библиотека Scikit-learn языка программирования Python.

Результаты. При построении модели прогнозирования лучшие результаты показала модель RandomForestClassifier. Разработанная модель машинного обучения может правильно определить имеется ли у пациента хроническая белково-энергетическая недостаточность (класс 1, HAZ < -2) или она отсутствует (класс 0, HAZ > -2) с точностью 92%, чувствительностью 85,7% и специфичностью 100%.

Выводы. Модель машинного обучения, представленная в данном исследовании, предсказывает значения показателя роста для возраста (HAZ) и может иметь прикладное значение в медицинской практике и клинических исследованиях. Модель может использоваться для ранней диагностики БЭН у пациентов с ВБЭ, что может позволить своевременно начать нутритивную поддержку и предотвратить возможные осложнения заболевания, а также разрабатывать индивидуальные планы питания и лечения пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный буллезный эпидермолиз, нутритивная недостаточность, дефицит микроэлементов, машинное обучение, искусственный интеллект, прогнозирование

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Using the Height-for-Age Z-score (HAZ) to predict protein-energy malnutrition in patients with congenital epidermolysis bullosa through the application of machine learning methods

O. S. Orlova^{1,2,3}

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

²State Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russia

³Charitable Foundation "BELA. Butterfly Children"

SUMMARY

Congenital epidermolysis bullosa (CEB) is a group of genetically and clinically heterogeneous diseases characterized by a tendency to form blisters and/or erosions on the skin and mucous membranes with minimal trauma. Nutritional deficiency stands as the most common complication observed in EB, with its development influenced by a multitude of contributing factors.

Purpose of the study. To construct a predictive model for the development of protein-energy malnutrition in patients with various forms of EB, identify the main features affecting the sensitivity of the predictive model, and evaluate the model's validity based on retrospective data on the presence of protein-energy malnutrition in this patient category.

Methods. The study involved 101 patients aged 3 to 18 years with simplex (n=25), junctional (n=10), and dystrophic (n=66) CEB. The Birmingham EB Severity Score, laboratory and anthropometric parameters, as well as data on the presence of gastrointestinal complications, were used for the analysis of disease progression and predictive model construction. The Scikit-learn library of the programming language Python was utilized for building the machine learning model.

Results. In the construction of the predictive model, the RandomForestClassifier model showed the best results. The developed machine learning model can correctly determine whether a patient has chronic protein-energy malnutrition (class 1, HAZ < -2) or not (class 0, HAZ > -2) with an accuracy of 92%, sensitivity of 85.7%, and specificity of 100%.

Conclusions. The machine learning model presented in this study predicts the values of the Height-for-Age Z-score (HAZ) and can have practical significance in medical practice and clinical research. The model can be used for early diagnosis of protein-energy malnutrition in patients with EB, which may allow healthcare professionals to timely start nutritional support and prevent possible complications of the disease, as well as develop individual nutrition and treatment plans for patients.

KEYWORDS: congenital epidermolysis bullosa, nutritional deficiency, micronutrient deficiency, machine learning, artificial intelligence, prediction

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

Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – это группа генетически гетерогенных заболеваний, общей чертой которых является склонность к образованию пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках вследствие минимальной травматизации [1]. В настоящее время описано более 20 генов, мутации в которых могут стать причиной того или иного типа ВБЭ. Тяжесть течения ВБЭ может варьировать от легкой до крайне тяжелой. [2]. Наиболее частым осложнением ВБЭ является нутритивная недостаточность, в патогенезе которой играют роль множество факторов [3, 4]. При ВБЭ поражение слизистых оболочек полости рта и пищевода, в сочетании с патологией зубочелюстной системы, затрудняет прием и обработку пищи, что увеличивает риск нарушения состояния питания [5]. Помимо поражений верхнего отдела ЖКТ при ВБЭ часто отмечаются запоры, приводящие к трещинам прямой кишки, что, в свою очередь, вызывает снижение аппетита из-за страха болезненного акта дефекации [4, 6–8]. Недостаточность питания, ассоциированная с ВБЭ, усугубляет течение раневого процесса и является предрасполагающим фактором в возникновении осложнений [9–11].

Последние десятилетия в медицине наблюдается рост интереса к искусственному интеллекту (ИИ) и методам машинного обучения (МО). Данные инструменты получили наибольшее распространение для решения задач прогнозирования заболеваний и особенностей их течения [12–14], а также широко используются в различных клинических и эпидемиологических медицинских исследованиях [15–18]. Внедрение в клиническую практику методов МО позволяет выявить скрытые корреляции показателей и совершенствовать знания о патогенезе заболеваний на основании различных параметров [16, 19–21].

Большинство исследований по прогнозированию возникновения недостаточности питания направлены на первичную белково-энергетическую недостаточность (БЭН) [19, 21–24], однако вопрос прогнозирования вторичной недостаточности питания также стоит довольно остро. В настоящее время большое развитие получило прогнозирование БЭН в послеоперационном периоде [24, 25], при онкологических заболеваниях [17, 20], при некоторых инфекционных заболеваниях [18, 26]. В имеющейся литературе построение моделей прогнозирования с применением языков программирования Python и R представляется как передовой метод диагностики риска нутритивной недостаточности [13, 16, 27]. Такие модели представляют собой удобные и простые инструменты с высокой практической значимостью и являются актуальными для медицинских исследований [13, 16, 28]. Настоящее исследование направлено на прогнозирование БЭН у пациентов с ВБЭ с использованием методов машинного обучения.

Цель и задачи

Построить модель прогнозирования возникновения БЭН у пациентов с различными формами ВБЭ, выявить основные признаки, влияющие на ее чувствительность и провести оценку состоятельности модели на основании данных ретроспективного анализа о наличии БЭН у данной категории пациентов.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одномоментное исследование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Благотворительного фонда «БЭЛА. Дети-бабочки» на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В исследование включали данные пациентов, госпитализированных в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (г. Москва) в период с октября 2020 по июль 2023 гг.

Критерии включения: пациенты от 3 до 18 лет обоюбого пола с простой, пограничной или дистрофической формой ВБЭ. Критерии невключения: пациенты с синдромом Киндлер. Диагноз устанавливали на основании записей в историях болезни пациентов.

Оценка тяжести течения заболевания проводилась с помощью расчета Бирмингемского индекса тяжести буллезного эпидермолиза (BEBS). Оценка показателей физического развития проводилась с использованием компьютерной программы WHO ANTRO + и показателей индекса Z-score: индекс массы тела (WAZ), индекс роста (HAZ), индекс массы тела (BAZ).

Статистический анализ проводился при помощи языка программирования Python и встроенных библиотек Pandas (для операций с числовыми таблицами), NumPy (для математических вычислений), scipy (для выполнения статистических расчетов), matplotlib, seaborn (для визуализации данных), Scikit-learn (для предобработки данных, выбора и построения модели машинного обучения). Данные использованы в виде среднего арифметического значения (mean) со среднеквадратичным отклонением и квартилей 25% и 75% [Q1; Q3] для переменных с нормальным распределением. Для переменных, распределение которых отличалось от нормального, данные описаны в виде медианы (Me) и процентилей (25% и 75%). Проверка на нормальность распределения осуществлялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Использовались традиционные гипотезы: нулевая гипотеза H_0 – распределение данных подчиняется закону нормального распределения; альтернативная H_1 гипотеза – распределение отличается от нормального. Если $p < 0,05$, тогда H_0 отвергалась и принималась альтернативная гипотеза об отсутствии нормальности распределения.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (протокол № 12 от 23.12.2022).

Результаты

В исследовании принимали участие 101 пациент в возрасте от 3 до 18 лет, из них 58 девочек, средний возраст $9,55 \pm 3,98$ и 43 мальчика, средний возраст $9,77 \pm 4,03$. Группа пациентов с дистрофической формой ВБЭ была представлена 66 пациентами (средний возраст $9,89 \pm 4,05$ лет) из которых 36 девочек и 30 мальчиков. Группа пациентов с пограничной формой ВБЭ составила 10 человек (средний возраст $10,75 \pm 4,72$ лет): 6 девочек и 4 мальчика. Группа пациентов с простым ВБЭ составила

Таблица 1

Проверка числовых показателей на нормальное распределение

	p-value (тест Шапиро-Уилка)
BEBS	0,0007
Альбумин	< 0,0001
Кальций	< 0,0001
Магний	< 0,0001
Железо	< 0,0001
Ферритин	< 0,0001
С-реактивный белок	< 0,0001
Витамин В12	< 0,0001
Витамин Д	0,0009
WAZ	0,293
HAZ	0,0023
BAZ	0,2408

25 человек (средний возраст $9,38 \pm 3,96$): 16 девочек и 9 мальчиков. Для анализа течения заболевания и построения модели прогнозирования использовались данные о тяжести течения ВБЭ (BEBS), данные лабораторных показателей (альбумин, кальций, магний, железо, ферритин, С-реактивный белок, витамин В12 и витамин D), а также антропометрические показатели WAZ, HAZ и BAZ. Проверка на нормальность распределения отражена в таблице 1. Распределение показателей BEBS, лабораторных и антропометрических показателей в таблице 2.

Для разработки алгоритма прогнозирования учитывались данные о наличии осложнений со стороны органов ЖКТ: микростомия, анкилоглоссия, стеноз пищевода, вид дефекации, наличие трещин прямой кишки и заднего прохода. В группе с дистрофическим ВБЭ микростомия наблюдалась у 48 пациентов (72%), анкилоглоссия у 55 пациентов (83,3%), стеноз пищевода у 39 пациентов (59%), трещины прямой кишки и запоры у 16 (24,2%) и 44 (66,6%) пациентов соответственно. В группе с пограничным ВБЭ наличие трещин прямой кишки вследствие запоров отмечалось у 2 пациентов (20%), при этом осложнения в виде микростомии, анкилоглоссии и стенозов пищевода отсутствовали. В группе пациентов с простой формой ВБЭ только в 1 пациент (4%) предьявлял жалобы на наличие запоров, остальные пациенты не отмечали поражения слизистых оболочек или органов ЖКТ.

Построение модели прогнозирования

При построении модели прогнозирования целевые переменные были разделены на классы в соответствии с основными показателями Z-score: масса тела для возраста (WAZ), длина тела (рост) для возраста (HAZ), индекс массы тела для возраста (BAZ) (табл. 3).

Целевой переменной для построения прогнозной модели был выбран показатель HAZ (показатель роста для возраста). HAZ является интегральным показателем, снижение которого характеризует наиболее тяжелые формы хронической БЭН. Значения данного показателя были разделены на 2 класса: класс 0 – отсутствие БЭН ($HAZ > -2$), класс 1 – наличие БЭН ($HAZ < -2$). Деление целевой переменной на два класса, в условиях ограниченной выборки, представлялся наиболее оптимальным для прогнозирования, по сравнению с делением целевой переменной на 4 класса, в случае с BAZ.

Таблица 2

Распределение лабораторных показателей, BEBS и антропометрических показателей

	ДБЭ	ПогБЭ	ПБЭ
	n = 66 (65,34%)	n = 10 (9,9%)	n = 25 (24,74%)
Альбумин*	37,6 [32,36; 40,48]	42,85 [39,73; 43,89]	42,64 [41,4; 44,69]
Кальций*	2,38 [2,29; 2,44]	2,44 [2,37; 2,48]	2,46 [2,39; 2,53]
Магний*	0,85 [0,81; 0,91]	0,89 [0,84; 0,95]	0,84 [0,81; 0,86]
Железо*	6,27 [3,31; 13,11]	10,54 [10,22; 12,19]	14,26 [10,5; 22,68]
Ферритин*	21,37 [16,75; 32,4]	29,65 [20,65; 31,67]	30,9 [22,15; 45]
С-реактивный белок*	9,09 [1,85; 33,55]	1,37 [1,25; 2,1]	1 [0,4; 12,3]
Витамин В12*	519,8 [388,57; 638,8]	521,4 [492,25; 607,5]	558,7 [508,6; 730]
Витамин Д*	32,07 [20,05; 38,12]	24,9 [17,4; 35,8]	38,1 [31,2; 38,9]
BEBS*	32,42 [25,5; 38,88]	12,02 [10,38; 13,5]	7,01 [2,5; 8,75]
HAZ*	-0,9 [-2,25; -0,13]	-0,53 [-1,55; -0,15]	0,5 [0,08; 1,13]
	Mean \pm std	Mean \pm std	Mean \pm std
WAZ**	-1,49 \pm 1,38	-0,96 \pm 1,18	0,38 \pm 1,04
BAZ**	-2,04 \pm 1,71	-0,75 \pm 1,15	0,18 \pm 1,58

Примечание: * - переменные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, данные представлены с использованием медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей (25% и 75%); ** - переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, данные представлены в виде среднего арифметического со среднеквадратичным отклонением.

Таблица 3

Диагностические значения антропометрических показателей

Критерий	Z-score	Диагностическое значение
WAZ	< -2	задержка прибавки массы тела вследствие острой белково-энергетической недостаточности
	> 2	избыточная масса тела
HAZ	< -2	хроническая белково-энергетическая недостаточность
	> 2	высокий показатель длины тела/роста
BAZ	> 1	избыточная масса тела
	> -2 < -1	легкая степень недостаточности питания
	> -3 < -2	средняя степень недостаточности питания
	< -3	тяжелая степень недостаточности питания

Для предсказания наличия или отсутствия БЭН наиболее лучшие результаты показала модель RandomForestClassifier, для определения состоятельности которой была использована тестовая выборка пациентов (n=14) с наличием ретроспективных данных, которые включали в себя показатель BEBS, наличие осложнений со стороны органов ЖКТ и метаболические показатели (альбумин, кальций, магний, железо, ферритин, с-реактивный белок, витамин В12 и витамин D). В ходе построения прогнозной модели для данной выборки у 8 пациентов БЭН отсутствовала (50%, класс 0) и у 6 пациентов была диагностирована БЭН (42,8%, класс 1). Данные были представлены в виде значения классов 0 и 1.

Для оценки состоятельности модели прогнозирования была использована матрица ошибок тестовой выборки (n=14), которая показывала, как точно модель способна классифицировать случаи БЭН (рис. 1).

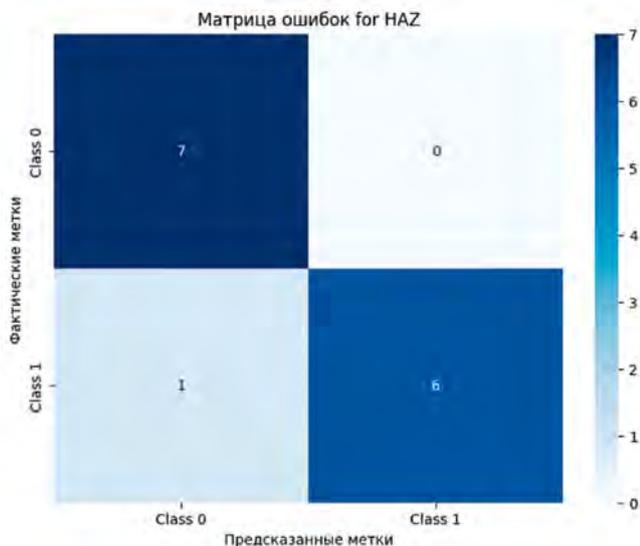


Рисунок 1. Матрица ошибок тестовой выборки.

На основе этой матрицы ошибок можно сделать выводы о том, что точность модели составляет 0,92 или 92%, что указывает на её способность эффективно различать пациентов с разными степенями риска развития БЭН. Чувствительность модели составила 0.857 или 85.7%. Специфичность модели составила 1 или 100%. Это указывает на то, что модель правильно идентифицирует всех пациентов, у которых отсутствует БЭН.

Таким образом, при наличии таких данных, как форма ВБЭ, наличие или отсутствие осложнений со стороны органов ЖКТ и лабораторных показателей, модель машинного обучения может правильно определить имеется ли у пациента хроническая БЭН (класс 1, $HAZ < -2$) или она отсутствует (класс 0, $HAZ > -2$).

Обсуждение

Недостаточность питания при ВБЭ является комплексной проблемой и возникает из-за дисбаланса между потребностями в питательных веществах и их поступлением в организм. Выраженность нарушений питания имеет обратную корреляцию со степенью тяжести ВБЭ из-за потери белка, электролитов и других компонентов крови через обширные раневые поверхности [4].

Для определения ключевых показателей, влияющих на точность модели прогнозирования, был проведен корреляционный анализ индекса BEBS, лабораторных, антропометрических и инструментальных показателей (рис. 2).

Матрица корреляции представлена коэффициентом корреляции Спирмена для всех числовых показателей. На основании проведенного анализа была выявлена обратная корреляция между показателем HAZ и индексом BEBS, уровнем магния, ферритина и С-реактивного белка ($p < 0,05$). Прямая корреляция наблюдалась между показателем HAZ и уровнем альбумина, железа, показателем минеральной плотности костей и z-score остеоденситометрии ($p < 0,05$). Наше исследование подтверждает, что степень нутритивной недостаточности зависит от состояния кожного покрова, в связи с этим BEBS является одним из наиболее важных параметров, которые влияют

на чувствительность и специфичность модели прогнозирования. Минеральная плотность костной ткани и z-score остеоденситометрии не использовались для построения модели, однако, на основании корреляционного анализа можно полагать, что если бы эти данные были учтены, то чувствительность модели была бы выше [11, 22].

В настоящее время не существует единого алгоритма по диагностике нарушений питания и их коррекции при ВБЭ [4,6]. Стоит отметить, что заключение о необходимости коррекции нутритивного статуса и определение схемы нутритивной поддержки зависят от уровня знаний и предпочтений лечащего врача, а решение о соблюдении рекомендаций пациент принимает самостоятельно [15,21].

Модель МО, представленная в данном исследовании, предсказывает значения показателя HAZ (Height-for-Age Z-score) и может иметь прикладное значение в медицинской практике и клинических исследованиях. Модель может использоваться для ранней диагностики БЭН у пациентов с ВБЭ, что может позволить своевременно начать нутритивную поддержку и предотвратить возможные осложнения, а также разработать индивидуальные планы питания и лечения пациентов с высоким риском нутритивной недостаточности, оценить влияние нутритивной поддержки на состояние пациентов с ВБЭ.

Выводы

Сложность в оценке нутритивного статуса и программы коррекции его нарушений у пациентов с ВБЭ является актуальной проблемой и связана с тем, что протоколы диагностики и коррекции БЭН часто носят лишь рекомендательный характер, а уровень осведомленности врачей в области нутрициологии и клинического питания остается достаточно низким. Помимо этого, у данной категории пациентов доступны не все методики, которые входят в стандарты оценки состояния питания. Нерешенным остается вопрос разработки специализированных центильных таблиц для пациентов с ВБЭ, которые уже доступны для других хронических заболеваний.

Врачам-клиницистам важно иметь в своем арсенале диагностических средств точный и эффективный инструмент прогнозирования, базирующийся на доступной информации о пациентах: демографических и анамнестических данных, сведениях о наличии осложнений заболевания, результатах лабораторных и инструментальных исследований. Перечисленные биомедицинские данные широко представлены в медицинских информационных системах и различных регистрах. Таким образом, при решении задачи прогнозирования БЭН у пациентов с ВБЭ, модели МО представляют собой мощный инструмент, способный улучшить точность диагностики и идентификации групп риска на основе комплексного анализа медицинских данных.

Благодарности

Автор выражает благодарность благотворительному фонду «БЭЛА. Дети-бабочки» и лично руководителю фонда Куратовой Алёне Александровне. За помощь в проведении данного исследования автор выражает благодарность Кожаскину Алексею Николаевичу.

Возраст (лет)	Шкала BEBS	Альбумин	Кальций	Магний	Железо	Ферритин	С-реактивный белок	Витамин B12	Витамин D	WAZ	HAZ	BAZ	BMD	Денситометрия (z-score)
1.000000	0.193853	-0.080528	-0.038504	-0.172794	-0.144370	0.240225	0.200971	-0.231469	-0.356483	-0.218612	-0.308924	-0.368946	0.330821	-0.381313
0.193853	1.000000	-0.727510	-0.247716	0.017306	-0.558326	0.033234	0.581796	0.218873	-0.262128	-0.583704	-0.620757	-0.624043	-0.533288	-0.660813
-0.080528	-0.727510	1.000000	0.223534	-0.050761	0.489825	-0.092343	-0.617248	-0.093573	0.220867	0.513064	0.462803	0.548025	0.561748	0.654657
-0.038504	-0.247716	0.223534	1.000000	-0.021747	0.150329	-0.098937	-0.186809	-0.104907	0.067798	0.216888	0.277307	0.228845	0.332190	0.323984
0.017306	0.017306	-0.050761	-0.021747	1.000000	-0.050775	0.026877	-0.057957	0.045209	-0.052467	-0.066344	-0.062795	-0.001415	-0.246870	-0.244167
-0.144370	-0.558326	0.489825	0.150329	-0.050775	1.000000	0.040316	-0.455119	-0.052898	0.161668	0.374650	0.394853	0.321898	0.282155	0.333109
0.240225	0.033234	-0.092343	0.026877	0.040316	0.040316	1.000000	0.174740	0.057407	-0.144104	-0.013112	-0.152956	-0.047194	-0.089067	-0.294075
0.200971	0.581796	-0.617248	-0.057357	0.174740	-0.455119	0.174740	1.000000	0.222550	-0.165151	-0.335333	-0.403039	-0.407675	-0.261914	-0.428915
-0.231469	0.218873	0.093573	0.045209	0.057407	0.052898	0.057407	0.222550	1.000000	0.105535	-0.008486	-0.040721	-0.049348	-0.053870	-0.096385
-0.356483	-0.262128	-0.093573	-0.052467	-0.165151	0.161668	-0.144104	-0.165151	0.105535	1.000000	0.114213	0.172253	0.297230	0.056410	0.286335
-0.218612	-0.583704	0.513064	0.066344	0.374650	0.394853	-0.013112	-0.335333	-0.008486	0.114213	1.000000	0.648198	0.755561	0.588664	0.646876
-0.308924	-0.620757	0.462803	0.062795	0.277307	0.277307	-0.152956	-0.403039	-0.040721	0.172253	0.648198	1.000000	0.510571	0.468090	0.650083
-0.368946	-0.624043	0.548025	0.001415	-0.047194	0.321898	-0.047194	-0.407675	-0.049348	0.297230	0.755561	0.510571	1.000000	0.523933	0.682705
0.330821	-0.533288	0.561748	-0.246870	0.282155	0.282155	-0.099067	-0.261914	-0.053870	0.056410	0.558864	0.468090	0.523933	1.000000	0.560152
-0.381313	-0.660813	0.654657	-0.244167	0.333109	0.333109	-0.294075	-0.428915	-0.096385	0.286335	0.646876	0.650083	0.682705	0.560152	1.000000

Рисунок 2. Матрица корреляции индекса BEBS, лабораторных, антропометрических и инструментальных показателей.

Список литературы / References

1. Barhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, Magin TM, Marinkovich MP, Marshall JF, McGrath JA, Mellerio JE, Polson R, Heagerty AH. Epidermolysis bullosa. // Nature reviews. Disease primers. –2020.–V.24.– № 6(1).–P. 78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0.
2. Коталева Ю.Ю., Степанов В.А. Молекулярно-генетические основы буллезного эпидермолиза // Вавиловский журнал генетики и селекции.–2023.– Т. 27, № 1.– С. 18–27.– doi: 10.18699/VJGB-23-04. Kotalevskaya Yu. Yu., Stepanov V. A. Molecular genetic basis of epidermolysis bullosa // Vavilov Journal of Genetics and Breeding.–2023.– Т. 27, No. 1.– P. 18–27. (In Russ.).– doi: 10.18699/VJGB-23-04.
3. Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, Marinović B, Babić I. Inherited epidermolysis bullosa – the spectrum of complications // Acta dermatovenerologica Croatica.–2011.– V. 19.– № 4.– P. 255–263.
4. Salera S, Tadini G, Rossetti D, Grassi FS, Marchisio P, Agostoni C, Giavoli C, Rodari G, Guez S. A nutrition-based approach to epidermolysis bullosa: Causes, assessments, requirements and management // Clinical nutrition: official journal of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition.–2020.– V.39.– № 2.– P. 343–352. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.023.
5. Fantauzzi RS, Maia MO, Cunha FC, Simões RV, Gonçalves DU, Maia AF. Otorhinolaryngological and esophageal manifestations of epidermolysis bullosa // Brazilian journal of otorhinolaryngology.–2008.– V.74.– № 5.– P. 657–661. doi: 10.1016/S1808-8694(15)31373-2.
6. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой.– М.: Педиатрб, 2019.– 444 с. Epidermolysis bullosa: a guide for doctors / ed. N.N. Murashkina, L.S. Namazova-Baranova.– М.: Pediatr, 2019.– 444 p. (In Russ.).
7. Hsieh CH, Huang CJ, Lin GT. Death from colonic disease in epidermolysis bullosa dystrophica // BioMed Central dermatology.– 2006.– V.15.– № 6. P. 2. doi: 10.1186/1471-5945-6-2.
8. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, Lindley KJ, Shah N. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children // The British journal of dermatology.–2008.– V.158.– № 6.– P. 1308–1314. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08507.x.
9. Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa // Journal of the American Dietetic Association.–1995.– V.95.– № 5.– P. 575–579. doi: 10.1016/S0002-8223(95)00157-3.
10. Colomb V, Bourdon-Lannoy E, Lambe C, Sauvaf F, Hadj Rabia S, Teillac D, De Prost Y, Bodemer C. Nutritional outcome in children with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a short- and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding // The British journal of dermatology.–2012.– V.166.– № 2.– P. 354–361. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10592.x.
11. Пронина И.Ю., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Семикина Е.Л. Минеральный и костный обмен у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза: влияние терапии Колекальциферолом // Медицинский алфавит.–2022.– № 16.– С. 60–69.– doi:10.336678/2078-5631-2022-16-60-69. Pronina I. Yu., Makarova S. G., Murashkin N. N., Semikina E. L. Mineral and bone metabolism in children with the dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa: the effect of Colecalciferol therapy // Medical alphabet.– 2022.– No. 16.– P. 60–69. (In Russ.).– doi: 10.336678/2078-5631-2022-16-60-69.
12. Гусев А.В. Искусственный интеллект в медицине и здравоохранении // Информационное общество.–2017.– № 4–5.– С. 78–93. Gusev A. V. Artificial intelligence in medicine and healthcare // Information society.– 2017.– No. 4–5.– P. 78–93. (In Russ.).
13. Гусев А.В., Новицкий Р.Э., Ившин А.А., Алексеев А.А. Машинное обучение на лабораторных данных для прогнозирования заболеваний // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.–2021.– Т. 14, № 4.– С. 581–592.– doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.14.5. Gusev A. V., Novitsky R. E., Ivshin A. A., Alekseev A. A. Machine learning on laboratory data for disease prediction // Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.– 2021.– T. 14, No. 4.– P. 581–592. (In Russ.).– doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.14.5.
14. Karamizadeh M, Seif M, Holick MF, Akbarzadeh M. Developing a Model for Prediction of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level: The Use of Linear Regression and Machine Learning Methods // Journal of the American Nutrition Association.–2022.– V.41.– № 2.– P. 191–200. doi: 10.1080/07315724.2020.1869624.
15. Бриш Н.А., Семилгзаова Т.Ю., Захарова П.А., Мищенко А.В., Каспаров Б.С., Проценко С.А., Телегаева Г.М., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Ткаченко Е.В., Алексеева Ю.В., Ульянченко Я.А., Филатова Л.В., Семилгзов В.В. Предиктивное значение нутритивной недостаточности в лечении больных предстатораспространенным раком желудка // Фарматека.– 2019.– Т. 26.– № 12.– С. 9–14. doi: 10.18565/pharmateca.2019.12.9-14. Brish N. A., Semiglazova T. Yu., Zakharova P. A., Mishchenko A. V., Kasparov B. S., Protsenko S. A., Telegaeva G. M., Latipova D. Kh., Semenova A. I., Tkachenko E. V., Alekseeva Yu. V., Ulyanchenko Ya. A., Filatova L. V., Semiglazov V. V. Predictive value of nutritional deficiency in the treatment of patients with locally advanced gastric cancer // Farmateka.– 2019.– T. 26.– No. 12.– pp. 9–14. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2019.12.9-14.
16. Матюшок В.М., Красавина В.А., Матюшок С.В. Мировой рынок систем и технологий искусственного интеллекта: становление и тенденции развития // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экономика. 2020. Т. 28. № 3. С. 505–521. http://dx.doi.org/10.22363/2313-2329-2020-28-3-505-521 Matyushok V. M., Krasavina V. A., Matyushok S. V. World market of artificial intelligence systems and technologies: formation and development trends // Bulletin of the Russian Peoples' Friendship University. Series: Economics. 2020. T. 28. No. 3. P. 505–521. (In Russ.). http://dx.doi.org/10.22363/2313-2329-2020-28-3-505-521
17. Alabi RO, Youssef O, Piirinen M, Elmusrati M, Mäkitie AA, Leivo I, Almagush A. Machine learning in oral squamous cell carcinoma: Current status, clinical concerns and prospects for future-A systematic review // Artificial intelligence in medicine.–2021.– V.115.– P. 102060. doi: 10.1016/j.artmed.2021.102060.
18. Adamidi ES, Mitsis K, Nikita KS. Artificial intelligence in clinical care amidst COVID-19 pandemic: A systematic review // Comput Struct Biotechnol J.–2021.– V.19.– P. 2833–2850. doi: 10.1016/j.csbj.2021.05.010.
19. Alsaleh MM, Allery F, Choi JW, Hama T, McQuillin A, Wu H, Thygesen JH. Prediction of disease comorbidity using explainable artificial intelligence and machine learning techniques: A systematic review // International journal of medical informatics.– 2023.– Jul; 175:105088. doi:10.1016/j.ijmedinf.2023.105088.

20. Chung, H., Ko, Y., Lee, I. S., Hur, H., Huh, J., Han, S. U., Kim, K. W., & Lee, J. Prognostic artificial intelligence model to predict 5 year survival at 1 year after gastric cancer surgery based on nutrition and body morphometry // *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. – 2019. – V.14. – № 2. – P. 847–859. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13176>
21. Mukuku, O., Mutombo, A. M., Kamona, L. K., Lubala, T. K., Mawaw, P. M., Aloni, M. N., Wembonyama, S. O., Luboya, O. N. Predictive Model for the Risk of Severe Acute Malnutrition in Children // *Journal of nutrition and metabolism*. – 2019. – 4740825. <https://doi.org/10.1155/2019/4740825>
22. Орлова О.С., Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г. Состояние минеральной плотности костей как признак нутритивной недостаточности у пациентов с буллезным эпидермолизом // *Эффективная фармакотерапия*. – 2023. – Т. 19, № 47. – С. 24–27. – DOI 10.33978/2307–3584–2023–19–47–22–26.
Orlova O.S., Murashkin N., Makarova S. G. State of bone mineral density as a sign of nutritional deficiency in patients with epidermolysis bullosa // *Effective pharmacotherapy*. – 2023. – Т. 19, No. 47. – P. 24–27. (In Russ.). DOI 10.33978/2307–3584–2023–19–47–22–26.
23. Сивков А.О., Лейдерман И.Н., Сивков О.Г., Гирш А.О. Оценка и прогностическая значимость показателей нутритивного статуса у травматологических и хирургических пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии: систематический обзор литературы // *Политравма*. – 2021. – № 3. – С. 91–102. – doi: 10.24412/1819–1495–2021–3–91–102.
Sivkov A. O., Leiderman I. N., Sivkov O. G., Girsh A. O. Assessment and prognostic significance of nutritional status indicators in trauma and surgical patients in intensive care units: a systematic review of the literature. *Polytrauma*. – 2021. – No. 3. – P. 91–102. (In Russ.). doi: 10.24412/1819–1495–2021–3–91–102
24. Jin, B. T., Choi, M. H., Moyer, M. F., Kim, D. A. Predicting malnutrition from longitudinal patient trajectories with deep learning. // *PLoS one*. – 2022. – V.17. № 7. – e0271487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271487>
25. Shi, H., Yang, D., Tang, K., Hu, C., Li, L., Zhang, L., Gong, T., Cui, Y. Explainable machine learning model for predicting the occurrence of postoperative malnutrition in children with congenital heart disease. // *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. – 2022. – V.41. – № 1. – P. 202–210. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.006>
26. Демко И.В., Корчагин Е.Е., Черкашин О.А., Гордеева Н.В., Аникин Д.А., Аникина Д.А. Возможности информационных систем в прогнозировании исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19. // *Медицинский совет*. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 42–50. – <https://doi.org/10.21518/2079–701X-2022–16–4–42–50>
Demko I.V., Korchagin E., Cherkashin O., Gordееva N., Anikin A., Anikina D. Possibilities of information systems in predicting the outcomes of the new coronavirus infection COVID-19. // *Medical advice*. – 2022. – Т. 16, No. 4. – P. 42–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079–701X-2022–16–4–42–50>
27. Климонтов, В.В. Искусственный интеллект в диабетологии // *Сахарный диабет*. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 156–166. – doi: 10.14341/DM12665.
Klimontov, V.V. Artificial intelligence in diabetes // *Diabetes mellitus*. – 2021. – Т. 24, No. 2. – P. 156–166. (In Russ.). doi: 10.14341/DM12665.
28. Гусев А.В., Гаврилов Д.В., Корсаков И.Н., Серова Л.М., Новицкий Р.Э. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний // *Врач и информационные технологии*. – 2019. – № 3. – С. 41–47.
Gusev A. V., Gavrilov D. V., Korsakov I. N., Serova L. M., Novitsky R. E., Prospects for using machine learning methods for predicting cardiovascular diseases // *Doctor and Information Technologies*. – 2019. – No. 3. – P. 41–47. (In Russ.).

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторе

Орлова Ольга Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей НИИ детской дерматологии¹, врач-дерматовенеролог², консультант фонда «Дети-бабочки»³. SPIN: 3508–6982. ORCID: 0009–0002–6642–5776

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

²ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства

Минздрава Московской области», Москва

³Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-бабочки», Москва

Для переписки: Орлова Ольга Сергеевна. E-mail: orlova@defi-bela.ru

Для цитирования: Орлова О.С. Использование показателя роста для возраста (HAZ) для прогнозирования белково-энергетической недостаточности у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом с применением методов машинного обучения. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 55–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-55-60>

About author

Orlova Olga S., researcher at Laboratory of Skin Pathology¹, dermatovenerologist², consultant³. SPIN: 3508–6982. ORCID: 0009–0002–6642–5776,

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

²State Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russia

³Charitable Foundation "BELA. Butterfly Children"

For correspondence: Orlova Olga S. E-mail: orlova@defi-bela.ru.

For citation: Orlova O.S. Using the Height-for-Age Z-score (HAZ) to predict protein-energy malnutrition in patients with congenital epidermolysis bullosa through the application of machine learning methods. *Medical alphabet*. 2024; (9): 55–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-55-60>



Современные подходы к терапии акне: обзор клинических рекомендаций и разбор клинических случаев

А. С. Круглова, Н. В. Грязева

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

РЕЗЮМЕ

В настоящей статье представлен обзор современных гайдлайнов по лечению пациентов с акне. Обсуждаются вопросы назначения как топической, так и системной терапии акне. Особое внимание уделено терапии системным изотретиноином. Обсуждаются клинические примеры назначения препарата Сотрет при акне средней и тяжелой степеней тяжести.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические рекомендации, терапия акне, акне средней и тяжелой степени тяжести, системный изотретиноин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to acne therapy: review of clinical recommendations and analysis of clinical cases

L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva

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

SUMMARY

This article provides an overview of modern guidelines for acne treatment. The issues of prescribing both topical and systemic acne therapy are discussed. Particular attention is paid to systemic isotretinoin therapy. Clinical examples of the use of the drug Erase for acne of moderate and severe severity are discussed.

KEY WORDS: guidelines, acne therapy, moderate and severe acne, systemic isotretinoin.

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

Акне относится к хроническим воспалительным заболеваниям, в клинической картине которого отмечаются открытые или закрытые комедоны и воспалительные высыпания в виде папул, пустул, узлов. Лечение пациентов с акне включает использование топических и системных лекарственных препаратов, специализированной дерматокосметики. Объем терапевтических мероприятий, прежде всего, определяется степенью тяжести акне, склонностью к разрешению с образованием рубцов и психо-эмоциональной составляющей. Регламентируется лечение национальными клиническими рекомендациями и инструкциями к применению препаратов.

В 2024 году Американская Ассоциация Дерматовенерологов (ААД) обновила клинические рекомендации по лечению акне, основываясь на анализе данных систематических обзоров, что позволило сформировать 18 обоснованных рекомендаций и 5 положений хорошей практики (good practice statements – GPS) [1].

Местная терапия

Местная терапия является основой в лечении акне: она может использоваться как для начала терапии, так и для поддерживающей терапии в качестве монотерапии (за исключением местных антибиотиков) или использоваться в комбинации с другими местными или пероральными средствами. Обычно используются топические ретиноиды,

бензоила пероксид (БП), антибиотики, класкотерон (не зарегистрирован в Российской Федерации), салициловая кислота и азелаиновая кислота.

Ретиноиды для местного применения являются производными витамина А и служат краеугольным камнем лечения акне, поскольку они обладают комедолитическим и противовоспалительным действием. Четыре типа местных ретиноидов, включая третиноин для местного применения, адапален [2], тазаротен [3–5] (не зарегистрирован в Российской Федерации) и трифаротен [6], одобрены FDA для лечения акне. Каждый тип ретиноидов связывается с различным набором рецепторов ретиноевой кислоты, что обеспечивает незначительные различия в активности, переносимости и эффективности. В 20 исследованиях с умеренной степенью достоверности продемонстрирована эффективность 12 недель терапии у большинства пациентов, получавших топические ретиноиды. [7–10]. Существующие данные о сравнительной эффективности не указывают на превосходство одного топического ретиноида над другим, при этом эффективность и переносимость различаются в зависимости от конкретной концентрации и составов. [11–15]. Местное применение ретиноидов может быть ограничено побочными эффектами, такими как ощущение жжения, сухость, эритема, шелушение. Раздражение может быть особенно выраженным при более высоких концентрациях,

что можно нивелировать уменьшением частоты применения и одновременным назначением эмолентов [16–19]. Местные ретиноиды могут вызывать фоточувствительность; оправдано применение ретиноидов вечером, одновременное ежедневное использование солнцезащитного крема может снизить риск солнечных ожогов.

В Проекте клинических рекомендаций «Акне вульгарные» (РОДVK, 2020) в качестве топического ретиноида внесен только адапален [20]. Пациентам с нормальной, комбинированной кожей с признаками раздражения или с повышенной чувствительностью, а также со светлой кожей для терапии акне показана наружная терапия 0,1% адапаленом в лекарственной форме крема [21]. Адапален 0,1% имеет безрецептурный статус, в то время как другие ретиноиды местного действия продаются только по рецепту.

Бензоила пероксид (БП) – это местное антимикробное средство, которое вызывает высвобождение свободных радикалов кислорода и обладает мягким комедолитическим действием [22,23]. Более низкие концентрации БП, а также средства на водной основе обычно лучше переносятся. Не зафиксировано резистентности *S. acnes* к БП.

Топические антибиотики, включая эритромицин, клиндамицин, миноциклин и дапсон (топический препарат не зарегистрирован в Российской Федерации), используются с точки зрения их антибактериального и противовоспалительного действия [24]. Монотерапия топическими антибиотиками не рекомендуется из-за риска развития антибиотикоустойчивости. Сочетание местных антибиотиков с БП повышает эффективность и может предотвратить развитие устойчивости. В настоящее время проведено недостаточно сравнительных исследований, позволяющих предположить, превосходит ли какой-либо топический антибиотик другие по эффективности.

С высокой степенью доказательности рекомендуются топические фиксированные комбинации, такие как БП и местный ретиноид, БП и местный антибиотик, а также местный ретиноид и местный антибиотик [25–29]. При комбинированном применении ретиноида и антибиотика для предотвращения развития устойчивости к антибиотикам рекомендуется дополнительно назначать БП. Профиль потенциальных побочных эффектов фиксированных комбинаций, в целом, отражает профиль побочных эффектов отдельных препаратов.

Азелаиновая кислота (АзК) обладает комедолитическим, антибактериальным и противовоспалительным действием, которое может быть особенно полезно пациентам с чувствительной кожей [30, 31]. АзК с умеренной степенью достоверности рекомендуется для местной терапии акне, основываясь на данных, полученных в 3 РКИ [32]. В 1 сравнительном клиническом исследовании, включавшем 92 пациента, показана лучшая эффективность терапии у пациентов, получавших 20% АзК в форме крема дважды в день: продемонстрировано на 28% чаще снижение общего количества высыпаний (от 50% до 100%) через 3 месяца терапии в сравнении с 0,05% кремом третиноина [33].

Одним из механизмов выраженного противовоспалительного эффекта АзК – способность уменьшать свободнорадикальное окисление: она значительно уменьшает продукцию нейтрофилами супероксидных и гидроксильных радикалов [34]. В исследованиях *in vivo* применение

20% крема АзК приводило к снижению колонизационной плотности *Propionibacterium spp.* и *Staphylococcus spp.* соответственно на 96,7 и 99,6% (при изучении соскобов) [35] и на 97,7 и 99,9% (при изучении образцов, полученных из фолликулов) [36]. Предполагается, что антибактериальная активность АзК связана с внутриклеточным снижением pH, что приводит к нарушению бактериального метаболизма [37, 38]. Описанный механизм действия делает формирование бактериальной резистентности маловероятным: АзК, в отличие от антибиотиков, не формирует бактериальной резистентности [39]. Применение 20% АзК не оказывает депигментирующего эффекта в отношении нормальной кожи, в то же время продемонстрирован клинический эффект при использовании АзК для лечения гиперпигментации, вызванной физическими и фотохимическими факторами, поствоспалительной меланодермы, мелазмы, хлоазмы и *lentigo maligna* [40, 41]. Терапия АзК отличается хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Так как ее системная абсорбция АзК сведена к минимуму, она не оказывает токсического, мутагенного или тератогенного действия, что дает возможность применения АзК для лечения акне в период беременности и кормления грудью. Немаловажным представляется отсутствие у АзК фотосенсибилизирующего потенциала, что исключает вероятность фотосенсибилизации или фототоксичности [42,43].

Системная терапия

Системный изотретиноин

Что касается вопросов применения системного изотретиноина, или 13-цис-ретиноевой кислоты, то это единственное средство, одобренное FDA с 1982 года для лечения тяжелого резистентного нодулярного акне. Хотя точный механизм действия до сих пор неизвестен, доказано, что изотретиноин уменьшает размер сальных желез и секрецию кожного сала, снижает колонизацию *S. acnes*, ингибирует комедогенез за счет нормализации кератинизации кератиноцитов и обладает противовоспалительными свойствами [44]. За годы существования изотретиноин подтвердил свою высокую эффективность, наблюдаемую в повседневной дерматологической практике.

Мировые эксперты по акне согласились, что изотретиноин является наиболее подходящим методом лечения пациентов с тяжелым акне или акне с наличием рубцов [45, 46]. Экспертная группа считает, что применение изотретиноина у пациентов с тяжелым акне или у пациентов, которым не удалось добиться ремиссии с применением стандартной пероральной или местной терапии, является положением GPS. Также они отметили, что у пациентов с акне с психоэмоциональными проблемами, связанными с акне и/или с наличием рубцов также следует рассматривать как кандидатов на лечение изотретиноином. Изотретиноин широко используется для лечения акне легкой и средней степени тяжести, резистентных к другим местным и пероральным методам лечения или в случае быстрого рецидивирования после отмены терапии системными антибиотиками [47–49]. Лабораторный мониторинг на фоне приема изотретиноина должен включать исследование функций печени, липидный профиль и тест на беременность для пациенток репродуктивного возраста [50]. Популяционные исследования не выявили повышенный

риск нервно-психических заболеваний или воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с акне, получающих изотретиноин [51]. Экспертная группа с умеренной степенью достоверности рекомендует назначение изотретиноина ежедневно, а не прерывистым курсом. Кроме того, впервые в клинические рекомендации включено назначение как стандартного изотретиноина, так и lidose-изотретиноина. Рекомендованные дозировки lidose и стандартного изотретиноина эквивалентны [52]. Изотретиноин в лидозной форме (разработчик «Cipher Pharmaceuticals Inc») представлен на фармацевтическом рынке США препаратом Absorica («Ranbaxy Pharmaceuticals») [53]. Дозировки изотретиноина в лидозной форме препарата строго повторяют ранее использованные при разработке обычной формы изотретиноина-препарата Accutane и его генериков. Absorica (lidose- изотретиноин) – капсулы, содержащие 10, 20, 25, 30, 35 или 40 мг активного вещества, одобрен FDA (*Food and Drug Administration*) [54].

Консенсус экспертов Американского общества дерматологической хирургии пришел к выводу, что нет достаточных доказательств, оправдывающих отсрочки лечения поверхностными химическими пилингами и неабляционными лазерами, включая лазеры для удаления волос и лампы, сосудистые лазеры и неаблятивные фракционные лазеры для пациентов, получающих или недавно закончивших курс системного изотретиноина [55]. Однако, полнолицевая дермабразия, механическая дермабразия с помощью аппаратов, а также аблятивная лазерная обработка всего лица не рекомендуется в течение 6 месяцев после применения изотретиноина из-за повышенного риска нежелательных явлений [56].

Антибактериальные препараты

При акне в качестве антибиотиков используют тетрациклины, редко встречаются данные о назначении азитромицина и триметоприма-сульфаметоксазола (TMP/SMZ), амоксициллина, цефалексина в случаях, когда тетрациклины противопоказаны. По сравнению с миноциклином, доксициклин может вызвать больше проблем с пищеварением. К тому же прием доксициклина повышает риск фотосенсибилизации, поэтому необходимо использовать солнцезащитный крем [57].

Данные Cochrane review 2012 года показали, что миноциклин стали реже назначать из-за возможных побочных эффектов. К ним относятся волчаночноподобный синдром, DRESS (реакция на лекарство с эозинофилией и системными симптомами) и вестибулярная дисфункция [58]. Еще один побочный эффект миноциклина это гиперпигментация.

Антибиотикорезистентность

Формирование и передача устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов в результате длительного многократного применения противомикробных препаратов стало серьезной проблемой в современной медицине и в дерматологии, в частности. Последствия могут включать отсутствие эффекта от лечения акне, нарушение нормальной микробиоты и развитие местных или системных оппортунистических инфекций [59].

Биопленки состоят из экстрацеллюлярной полимерной субстанции (ЭПС), полисахаридов, протеинов, липидов, экстрацеллюлярной ДНК, в которых клетки встроены в самопродуцируемый матрикс и прикреплены друг к другу

и к клеточной структуре [60]. У биопленок больше возможностей к выживанию, чем у обычных бактерий [61], поскольку они обладают факторами дополнительной защиты от окружающей среды, упрощенной межклеточной коммуникацией и способностью легче усваивать питательные вещества, высвобождаемые из лизированных клеток. Межвидовые и внутривидовые коммуникации бактерий, перенос генов и развитие резистентности к антибактериальным препаратам облегчаются с помощью ЭПС [62]. Биопленки *S. acnes* обнаружены при акне, особенно после длительной антимикробной терапии [63]. Биопленки облегчают рост и метаболизм *S. acnes*, их адгезию к стенке фолликула, обеспечивают вирулентность и провоспалительные свойства с более сильной экстрацеллюлярной активностью липаз, а также облегчают формирование резистентности. Эта концепция была подтверждена гистологически - выявлена более высокая степень колонизации *S. acnes* и формирование биопленок, по сравнению с контролем [64].

Большинство существующих стратегий преодоления развития антибиотикорезистентности при терапии акне основаны на консенсусе экспертов и не имеют четкой научной доказательной базы. Обычно рекомендуют оценивать эффективность антибиотикотерапии через 6–8 недель после ее начала [65]. Увеличение дозы и частоты приема антибактериального препарата не приводит к повышению эффективности терапии [66]. Если антибактериальная терапия длится дольше, чем 2 месяца, некоторые авторы советуют добавлять БП между курсами антибиотиков, и наносить его на все лицо и шею, а не только на участки с высыпаниями [67]. Рекомендована комбинация с другими неантибактериальными препаратами, включая дапсон, комбинированные оральные контрацептивы и антиандрогены. На сегодняшний день альтернативой традиционной терапии акне могут быть бактериофаги, антимикробные пептиды, антитела, однако доказательная база по их использованию ограничена.

Применение системных ретиноидов также способствует преодолению развития антибиотикорезистентности. В клинической практике актуальными остаются вопросы дозирования системного изотретиноина:

- низкая иницирующая доза (0,5 мг/кг) в 1 месяц с последующим повышением до рекомендованной дозы,
- назначение низких доз (0,5 мг/кг) на протяжении всего периода терапии,
- назначение с 1 месяца приема суточной дозировки 0,7–1,0 мг/кг.

Вопрос выбора суточной дозы, по нашему опыту, должен решаться с учетом степени тяжести акне (тяжелая, очень тяжелая), резистентности к топической терапии и типа кожи (чувствительная, склонная к раздражению, наличие атопического дерматита), а также их сочетания. Ниже представлены клинические случаи с различными подходами к выбору суточной дозы.

Клинический пример 1

На прием обратился пациент 23 лет с жалобами на высыпания на коже лица. Высыпания беспокоят пациента с 15 лет. До этого пациент к врачам не обращался, лечился самостоятельно (топические препараты) с хорошим эффектом, но после окончания терапии процесс рецидивировал. Был установлен диагноз «Акне, средней степени тяжести»,



Рисунок 1. Клинический пример использования препарата Сотрет в дозе 0,5 мг/кг в течение 8 месяцев.

назначит препарат изотретиноина (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг, до набора кумулятивной дозы 120 мг/кг, длительность терапии составила – 8 месяцев (рис. 1). Выбор данной суточной дозировки был обусловлен клинической картиной на момент обращения (средняя степень тяжести) и отсутствием долгосрочного эффекта от проведения топической терапии.

Клинический пример 2

На прием обратилась пациентка 22 лет с жалобами на высыпания на коже лица. Высыпания беспокоят пациентку с 18 лет. Она неоднократно обращалась к врачам дерматологам, косметологам. Назначали местную терапию, проводили косметологические процедуры, с временным положительным эффектом. Был установлен диагноз «Акне, средней степени тяжести», назначен препарат Сотрет в дозе 0,5 мг/кг в течение 1 месяца, далее дозу повысили до 0,7 мг/кг, до набора кумулятивной дозы 120 мг/кг. Терапия продолжалась 5 месяцев (рис. 2). Выбор стартовой дозы (0,5 мг/кг) был обусловлен наличием у пациентки жалоб на повышенную чувствительность кожи с целью формирования постепенной толерантности кожи к ретиноиду и для предупреждения развития выраженного ретиноидевого дерматита.

Клинический пример 3

На прием обратился пациент 17 лет с жалобами на высыпания на коже лица, туловища. Высыпания беспокоят пациента с 14 лет. До этого пациент получал терапию гомеопатическими средствами – без эффекта. Был установлен диагноз «Акне, тяжелой степени тяжести», назначен препарат Сотрет в дозе 0,8 мг/кг, до набора кумулятивной дозы 150 мг/кг. Терапия продолжалась 7 месяцев (рис. 3).

Таким образом, препарат на основе системного изотретиноина, Сотрет, показал свою высокую эффективность в терапии среднетяжелого и тяжелого акне, а также акне средней степени тяжести, резистентного к наружной терапии.

В заключении, необходимо отметить, что согласно современным клиническим рекомендациям, пероральный изотретиноин имеет высокую силу рекомендаций при лечении тяжелого акне, акне, вызывающего психосоциальные



Рисунок 2. Клинический пример использования препарата Сотрет в дозе 0,5–0,7 мг/кг в течение 5 месяцев.



Рисунок 3. Клинический пример использования препарата Сотрет в дозе 0,8 мг/кг в течение 7 месяцев.

проблемы, при высоком риске формирования рубцов и при неэффективности стандартной системной или местной терапии у пациентов со среднетяжелой формой. Вопрос выбора суточной дозы должен решаться с учетом нескольких факторов: степень тяжести, анамнез (не эффективность предшествующей терапии), типа кожи (чувствительная кожа), наличия других кожных заболеваний (атопия).

Список литературы / References

- Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, Freeman EE, Kerl JE, Stein Gold LF, Tan JKL, Tollefson MM, Weiss JS, Wu PA, Zaenglein AL, Han JM, Barbieri JS. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Jan 30; S0190-9622(23)03889-3.
- Tyring SK, Kiralic LH, Pariser DM, Guenin E, Bhatt V, Pillai R. Novel tretinoin 0.05% lotion for the once-daily treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in patients aged 9 years and older. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(10):1084-1091.
- Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, et al. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:242-250.
- Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, et al. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis*. 1999;63:349-354.
- Tanghetti EA, Werschler WP, Lain T, Guenin E, Martin G, Pillai R. Tazarotene 0.045% lotion for once-daily treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: results from two phase 3 trials. *J Drugs Dermatol*. 2020;19:70-77.
- Tan J, Thiboutot D, Popp G, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 mg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1691-1699.
- Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, et al. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:242-250.
- Webster GF, Sugarman J, Levy-Hacham O, Toledoano O. Microencapsulated benzoyl peroxide and tretinoin for the treatment of acne vulgaris: results from a phase 2 multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Skinmed*. 2020;18(6):343-351.
- Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a tazarotene, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol*. 2009;161:1180-1189.
- Jarratt MT, Brundage T. Efficacy and safety of clindamycin/tretinoin gel versus clindamycin or tretinoin alone in acne vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:318-326.
- Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:482-485.
- Dunlap FE, Mills OH, Tuley MR, Baker MD, Platt RT. Adapalene 0.1% gel for the treatment of acne vulgaris: its superiority compared to tretinoin 0.025% cream in skin tolerance and patient preference. *Br J Dermatol*. 1998;139(Suppl 52):17-22.
- Kakita L. Tazarotene versus tretinoin or adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43: S51-S54.
- Webster GF, Berson D, Stein LF, Fivenson DP, Tanghetti EA, Ling M. Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomized trial. *Cutis*. 2001;67:4-9.
- SA, Gilbert R, Baker M, Guibal F, Tuley MR. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol*. 1998;139(Suppl 52): 34-40.
- Pedace FJ, Stoughton R. Topical retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1971;84:465-469.
- Christiansen JV, Godborg E, Ludvigsen K, et al. Topical tretinoin, vitamin A acid (Airo) in acne vulgaris. A controlled clinical trial. *Dermatol*. 1974;148:82-89.
- Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36: S126-S134.
- Krishnan G. Comparison of two concentrations of tretinoin solution in the topical treatment of acne vulgaris. *Practitioner*. 1976;216:106-109.
- Проект клинических рекомендаций. Акне vulgaris. РОДVK, 2020, стр.31. Информация на сайте https://www.snkivi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/ дата входа 20.01.2023. Draft clinical guidelines. Acne vulgar. RODVK, 2020, p. 31. Information on the website https://www.snkivi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/ entry date 01/20/2023.
- Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Результаты открытого сравнительного исследования эффективности и переносимости терапии двумя лекарственными формами адапалена (0,1% крем и 0,1% гель) с применением косметических средств и без них при акне легкой и средней степени. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(5):74-82. <https://doi.org/10.17116/kliniderma20181705174>.
- Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. Results of an open comparative study of the effectiveness and tolerability of therapy with two dosage forms of adapalene (0.1% cream and 0.1% gel) with and without the use of cosmetics for mild to moderate acne. *Clinical dermatology and venereology*. 2018;17(5):74-82. <https://doi.org/10.17116/kliniderma20181705174>.
- Cunliffe WJ, Dodman B, Ead R. Benzoyl peroxide in acne. *Practitioner*. 1978;220:479-482.
- Fulton JE Jr, Farzaq-Bakshandeh A, Bradley S. Studies on the mechanism of action to topical benzoyl peroxide and vitamin A acid in acne vulgaris. *J Cutan Pathol*. 1974;1:191-200.
- Mills O Jr, Thomsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:260-265.
- Stein Gold L, Baldwin H, Kiralic LH, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose clindamycin phosphate 1.2%, benzoyl peroxide 3.1%, and adapalene 0.15% gel for moderate-to-severe acne: a randomized phase II study of the first triple-combination drug. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(1):93-104.
- Harper JC. The efficacy and tolerability of a fixed combination clindamycin (1.2%) and benzoyl peroxide (3.75%) aqueous gel in patients with facial acne vulgaris: gender as a clinically relevant outcome variable. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(4):381-384.
- Pariser DM, Rich P, Cook-Bolden FE, Korotzer A. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 3.75% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13(9):1083-1089.
- Cook-Bolden FE. Efficacy and tolerability of a fixed combination of clindamycin phosphate (1.2%) and benzoyl peroxide (3.75%) aqueous gel in moderate or severe adolescent acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(5):28-32.
- Gold MH, Korotzer A. Sub-group analyses from a trial of a fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 3.75% gel for the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(12):22-26.
- Cunliffe WJ, Holland KT. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl*. 1989;143:31-34.
- Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl*. 1989;143:35-39.
- Iraji F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, Siadat AH, Jooya A. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild/moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73:94-96.
- Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl*. 1989;143:35-39.
- Akamatsu H, Komura Y, Asada Y., Miyachi Y., Niwa Y. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 162-166.
- Bladon P. T., Burke B. M., Cunliffe W. J., Forster R. A., Holland K. T., King K. Topical azelaic acid and the treatment of acne: a clinical and laboratory comparison with oral tetracycline. *Br J Dermatol* 1986; 114: 493-499.
- Cunliffe W. J., Holland K. T. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 143: 31-34.
- Bojar R. A., Cunliffe W. J., Holland K. T. Disruption of the transmembrane pH gradient – a possible mechanism for the antibacterial action of azelaic acid in Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 321-330.
- Bojar R. A., Cutcliffe A. G., Graupe K., Cunliffe W. J., Holland K. T. Azelaic acid: a review of its antimicrobial properties. *Rec Contemp Pharmacother* 1993; 4: 403-414.
- Ozkan M., Durmaz G., Sabuncu I., Saracoglu N., Akgun Y., Urer S. Clinical efficacy of topical clindamycin phosphate and azelaic acid in acne vulgaris and emergence of resistant coagulase negative Staphylococci. *Turk J Med Sci* 2000; 30: 483-487.
- Nguyen K. H., Bui T. P. Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol* 1995; 34 (2): 75-84.
- Breathnach A., Nazzaro-Porro M., Passi S., Zina G. Azelaic acid therapy in disorders of pigmentation. *Clinics Dermatol* 1989; 7:106-119.
- Graupe K., Cunliffe W. J., Gollnick H. P., Zaumseil R. P. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; 57: 20-35.
- Ortonne J. P., Lacour J. P. Assessment of the phototoxicity of azelaic acid using the modified method of Kaibbey and Kligman. *Nouv Dermatol* 1992; 11: 490-495.
- Villani A., Nastro F., Di Vico F., Fabbrocini G., Annunziata MC, Genco L. Oral isotretinoin for acne: a complete overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21:1027-1037.
- Nast A., Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30: 1261-1268.
- Oon HH, Wong SN, Aw DCW, Cheong WK, Goh CL, Tan HH. Acne management guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12:34-50.
- Kassem B, Ismail M, Hassan F. Evaluation of the efficacy and relapse rates of treatment protocols for moderate acne using isotretinoin based on the global acne grading system: randomized, controlled, comparative study. *Dermatol Ther*. 2022;33: e15974.
- Borgi A., Mantovani L, Minghetti S, Gian S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1094-1098.
- Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:1256-1260.
- Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:72-79.
- Wright S, Strunk A, Garg A. Risk of new-onset inflammatory bowel disease among patients with acne vulgaris exposed to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:41-45.
- Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Results of a phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:665-670.
- 53.chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefndmkaaj/https://www.aborica.com/pdfs/Aborica_Prescribing_Information.pdf дата входа 26.03.2024.
- <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> дата входа 26.03.2024.
- Waldman A, Bolotin D, Arndt KA, et al. ASDS guidelines task force: consensus recommendations regarding the safety of lasers, dermabrasion, chemical peels, energy devices, and skin surgery during and after isotretinoin use. *Dermatol Surg*. 2017;43:1249-1262.
- Waldman A, Bolotin D, Arndt KA, et al. ASDS guidelines task force: consensus recommendations regarding the safety of lasers, dermabrasion, chemical peels, energy devices, and skin surgery during and after isotretinoin use. *Dermatol Surg*. 2017;43:1249-1262.
- Del Rosso JQ, et al. Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris. *Dermatol Clin*. 2009;27:33-42.
- Garner SE, et al. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(8): CD002086. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002086.pub2>.
- Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2019;8:987.
- van Wolferen M, Orell A, Albers SV. Archaeal biofilm formation. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:699-713.
- Duarte-Neto AN. Pathology of infectious diseases: new agents, opportunistic, neglectable, emergent, reemerging diseases and why not super resistant nosocomial bacteria? *Autops Case Rep*. 2019;9: e2019126.
- Flemming HC, Wingender J, Szewzyj U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:563-75.
- Jahns AC, Lundsog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva I, Zouboulis CC, et al. An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012;167:50-8.
- Ogawara H. Comparison of antibiotic resistance mechanisms in antibiotic-producing and pathogenic bacteria. *Molecules*. 2019;24:3430.
- Feuillat C, Pecaustings S, Le Gac C, Fiorini-Puybaref C, Luc J, Joula P, et al. A Myrtus communis extract enriched in myrtucummulones and ursolic acid reduces resistance of Propionibacterium acnes biofilms to antibiotics used in acne vulgaris. *Phytomedicine*. 2016;23:307-15.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schollosser BJ, Alikhan A, Baldwin H, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:945-73.
- Plewig G, Melnik B, Chen W, Plewig and Kligman's Acne and Rosacea. 4th ed. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2019.

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

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

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

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. Современные подходы к терапии акне: обзор клинических рекомендаций и разбор клинических случаев. Медицинский алфавит. 2024; (9): 61-65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-61-65>

About authors

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

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

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

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

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V. Modern approaches to acne therapy: review of clinical recommendations and analysis of clinical cases. *Medical alphabet*. 2024; (9): 61-65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-61-65>

Сравнительная характеристика эффективности лекарственных препаратов для лечения гнездной алопеции в детском возрасте

Н. Н. Мурашкин, А. М. Догов

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

РЕЗЮМЕ

Гнездная алопеция (ГА) – аутоиммунное воспалительное заболевание с установленной генетической предрасположенностью, в основе которого лежит поражение волосяных фолликулов, приводящее к стойкому или временному нерубцовому выпадению волос. На сегодняшний день лечение ГА у детей, ограничивается использованием в большинстве случаев наружной гормональной терапии в виде мазей либо назначением внутривенных инъекций ГКС в амбулаторных условиях. Однако данные об эффективности данной группы препаратов при тяжелых формах течения ГА до конца не изучены. Остается открытым вопрос выбора наиболее предпочтительного лекарственного средства у пациентов одновременно с тяжелым течением ГА и тяжелой формой atopического дерматита. Еще одним из интересных вариантов лечения ГА является препарат Дупилумаб. (блокатор ИЛ-4 и ИЛ-13). Механизм действия дупилумаба при ГА остается неизвестным, предполагается его воздействие на ТН 2-типа.

Цель исследования. Провести сравнительную характеристику эффективности: наружного ГКС (Клобетазол) и инъекционного ГКС (Бетаметазон) для лечения ГА у детей; лечения Тофациитинибом детей с гнездной алопецией и наличием или отсутствием atopического дерматита в виде сопутствующего заболевания; использования Дупилумаба для лечения детей с ГА.

Материалы и методы. В исследовательскую выборку включено 420 пациентов. По характеру поражения, нами рассматривалось три вида алопеции: очаговая, тотальная и универсальная. Данные пациентов взяты из регистра пациентов ГА у детей. Эффективность лечения оценивалась по шкале SALT. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 месяцев.

Результаты. Использование наружного ГКС (Бетаметазон), эффективнее использования наружного ГКС (Клобетазол). У пациентов с atopическим дерматитом эффективность Тофациитиниба для лечения ГА достоверно выше, чем у пациентов без atopического дерматита. Дупилумаб может являться препаратом выбора для лечения пациентов с тотальной и универсальной формой ГА.

Заключение. Для оценки долгосрочной эффективности таких препаратов как Тофациитиниб и Дупилумаб необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые клинические исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гнездная алопеция; тофациитиниб, янус-киназы, дети, дупилумаб

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of the effectiveness of drugs for the treatment of alopecia areata in childhood

N. N. Murashkin, A. M. Dogov

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Alopecia areata (AA) is an autoimmune inflammatory disease with an established genetic predisposition, which is based on the lesion of hair follicles, leading to persistent or temporary hair loss. To date, treatment of AA in children, is limited to the use in most cases of external hormonal therapy in the form cream or the prescription of intradermal injections of GCS in outpatient conditions. However, data on the effectiveness of this group of drugs in severe forms of AA flow are not fully studied. There is an open question of the choice of the most preferred drug in patients simultaneously with a severe flow of AA and a severe form of atopical dermatitis. Another interesting variant of treatment of AA is the drug Dupilumab. (blocker IL-4 and IL-13). The mechanism of action of dupilumab at AA remains unknown, and its effect on TH-type 2 is assumed.

Purpose of the study. To conduct a comparative performance characterization of: external GCS (Clobetasole) and injectable GCS (Betamethazone) for treatment of AA in children; Tofacitinib treatment for children with alopecia and the presence or absence of atopical dermatitis in the form of a concomitant disease; use of Dupilumaba to treat children with AA.

Materials and methods. The research sample includes 420 patients. By the nature of the lesion, we considered three types of alopecia: spotted, total and universal. Patient data is taken from the register of AA patients in children. [13]. The effectiveness of the treatment was assessed on the scale SALT [14]. Patients were monitored for six months.

Results. Use of intradermal injections GCS (Betamethazone), more effective than outdoor GCS (Clobetasole). In patients with atopical dermatitis, the efficacy of Tofacitinib for AA treatment is reliably higher than in patients without atopical dermatitis. Dupilumab may be a drug of choice for treating patients with a total and universal form of AA.

Conclusion. Additional randomized controlled trials are needed to assess the long-term efficacy of drugs such as Tofacitinib and Dupilumab.

KEYWORDS: Alopecia alopecia; tofacitinib, janus kinase, children, dupilumab

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

Введение

Алопеция – патологическое частичное или полное выпадение волос на голове, лице и/или на других участках тела, возникающее из-за повреждения волосяных фолликулов.

Гнездная алопеция – аутоиммунное воспалительное заболевание с установленной генетической предрасположенностью, в основе которого лежит поражение волосяных фолликулов, приводящее к стойкому или временному нерубцовому выпадению волос [1].

Распространенность заболевания составляет примерно 1 из 1000 человек во всем мире. Среди населения США риск возникновения очаговой алопеции в течение всей жизни достигает 1,7%, в то время как частота встречаемости заболевания в популяции составляет от 0,1 до 0,2% [2].

Заболеть гнездной алопецией могут пациенты любого возраста. Однако отмечается, что в 60% дебют гнездной алопеции происходит в возрасте моложе 20 лет. [3].

Начало гнездной алопеции в более раннем возрасте (от 5 до 10 лет) преимущественно представлена более тяжелым течением. [4].

На сегодняшний день лечение ГА у детей, ограничивается использованием в большинстве случаев наружной гормональной терапии в виде мазей либо назначением внутривенных инъекций ГКС в амбулаторных условиях. Однако данные об эффективности данной группы препаратов при тяжелых формах течения ГА до конца не изучены. Остается открытым вопрос выбора наиболее предпочтительного лекарственного средства у пациентов одновременно с тяжелым течением ГА и тяжелой формой атопического дерматита. Исследования, посвященные патогенетическим основам развития заболевания, открыли новые пути лечения ГА. Все чаще детям назначаются препараты из группы так называемых ингибиторов Янус – киназ (Тофацитиниб), однако данные об их эффективности разнятся [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Еще одним из интересных вариантов лечения ГА является препарат Дупилумаб (блокатор ИЛ-4 и ИЛ-13). Механизм действия дупилумаба при ГА остается неизвестным, предполагается его воздействие на TN2-типа. [12].

Цель исследования

Провести сравнительную характеристику эффективности: наружного ГКС (Клобетазол) и инъекционного ГКС (Бетаметазон) для лечения ГА у детей; лечения Тофацитинибом детей с гнездной алопецией и наличием или отсутствием атопического дерматита в виде сопутствующего заболевания; использования Дупилумаба для лечения детей с ГА.

Материалы и методы

Для решения задачи оценки эффективности лечения различных форм алопеции и применяемых для их лечения препаратов спланировано и проведено ретроспективно- проспективное исследование. В исследовательскую выборку включено 420 пациентов. По характеру поражения, нами рассматривались три вида алопеции: очаговая, тотальная и универсальная. Данные пациентов взяты из регистра пациентов ГА у детей. [13].

Эффективность лечения оценивалась по шкале SALT [14]. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 месяцев.

Данная шкала SALT учитывает процент пораженной волосистой кожи и делит ее на 6 подклассов (S_0 0%, S_1 <25%, S_2 25–49%, S_3 50–74%, S_4 75–99% и S_5 100%).

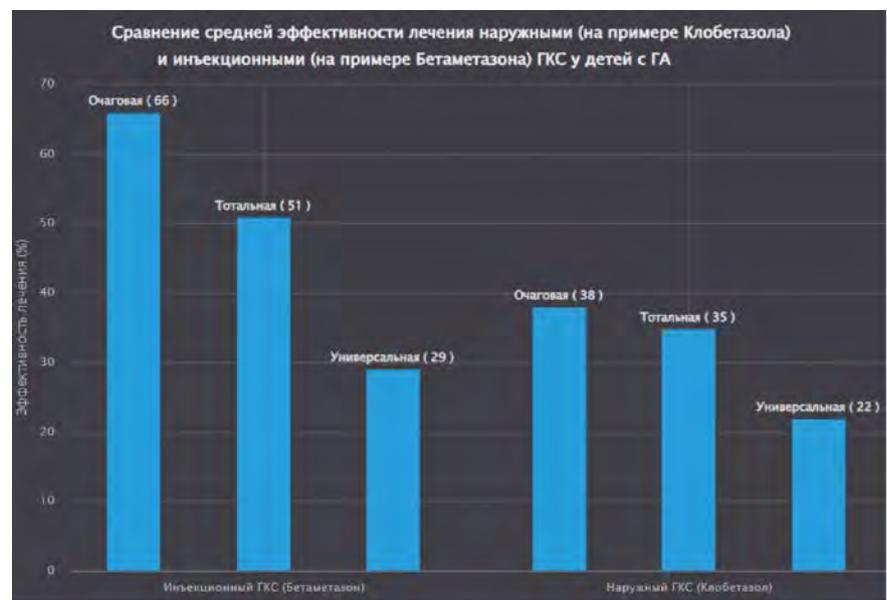
Расчет репрезентативности выборочного исследования эффективности лечения 420 детей с гнездной алопецией показал ошибку репрезентативности выборочного исследования равную 1,95, что свидетельствует о высокой степени достоверности исследования. При проведении аналогичных исследований с доверительной вероятностью в 95%, средний уровень эффективности будет варьироваться в пределах $\pm 3,9\%$. В ходе исследования был выбран критерий Стьюдента (t) равный 2 для достижения 95% достоверности при построении доверительных границ. В ходе исследования для построения таблиц и вычисления статистических данных использовалась платформа Google Sheets, для визуализации данных – Yandex DataLens: <https://datalens.yandex/9rjaehdvym1oy>

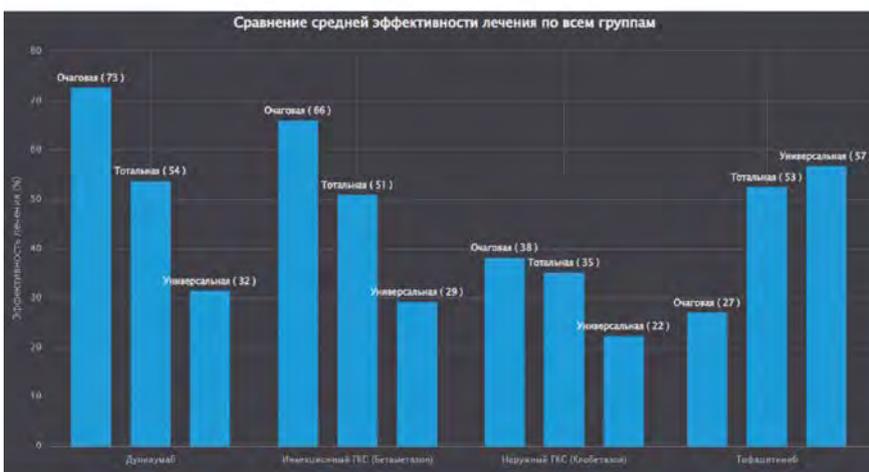
Результаты

При попарном сравнении эффективности лечения (в % от исходного уровня по SALT) каждого типа облысения Бетаметазоном и Клобетазолом можно сделать следующий вывод: при лечении очаговой алопеции Бетаметазон показал на 28% большую среднюю эффективность, при лечении тотальной алопеции – на 16%, при лечении универсальной – на 7%.

Сравнение средней эффективности лечения Тофацитинибом детей с гнездной алопецией и наличием или отсутствием атопического дерматита в виде сопутствующего заболевания показало более высокую эффективность при лечении детей с атопическим дерматитом. При лечении очаговой алопеции с атопическим дерматитом препарат показал на 19% большую среднюю эффективность, при лечении тотальной алопеции – на 21%, при лечении универсальной – на 5%.

Сравнение средней эффективности лечения детей с гнездной алопецией Дупилумабом выявило меньшую степень эффективности при лечении универсальной (на 25%) формы алопеции, но большую эффективность при лечении очаговой (на 46%) формы по сравнению с препаратом Тофацитиниб.





Таким образом, при сравнении средней эффективности препаратов при лечении гнездовой алопеции у 420 детей, можно сделать вывод, что наибольшей средней эффективностью обладает Дупилумаб (52,7%). Наибольшей средней эффективностью лечения очаговой гнездовой алопеции обладает Дупилумаб (73%). Наибольшей средней эффективностью лечения тотальной гнездовой алопеции обладает Дупилумаб (54%). Наибольшей средней эффективностью лечения универсальной гнездовой алопеции обладает Тофациитиниб (57%).

При сравнении количества детей, которые в ходе лечения полностью выздоровели, были получены следующие результаты: 1) Дупилумаб: 17% (10 из 60); 2) Бетаметазон: 21% детей (19 из 90); 3) Клобетазол: 13% (12 из 90); 4) Тофациитиниб: 19% (34 из 180).

Особенности эффективности каждого препарата: 1) Бетаметазон. У 50% детей эффективность препарата составила от 8 до 89%. У 25% от 0 до 8%. У 23,3% (21 из 90) детей лечение не привело к положительному результату. Средняя эффективность по группе 49%. 2) Дупилумаб обладает наибольшей средней эффективностью при лечении ГА. У 50% детей эффективность препарата составила от 21 до 86% с средней эффективностью по группе в 53%. Обладает наименьшим процентом отсутствия эффективности среди других препаратов: 16,6% (10 из 60 детей). 3) Клобетазол обладает наименьшей средней эффективностью среди других препаратов. Средняя эффективность у 50% пациентов составляет от 0 до 6%. У 47% исследуемых (43 из 90 детей) наблюдалось прогрессирование ГА или отсутствие какого-либо эффекта. Средняя эффективность по группе 32%. 4) Тофациитиниб. У 50% детей наблюдался положительный эффект от действия препарата с эффективностью в диапазоне от 39 до 100%, у 25% – от 88 до 100%. У 29,6% детей (53 из 180) отсутствовал эффект от лечения. Средняя эффективность по группе 46%.

Выводы

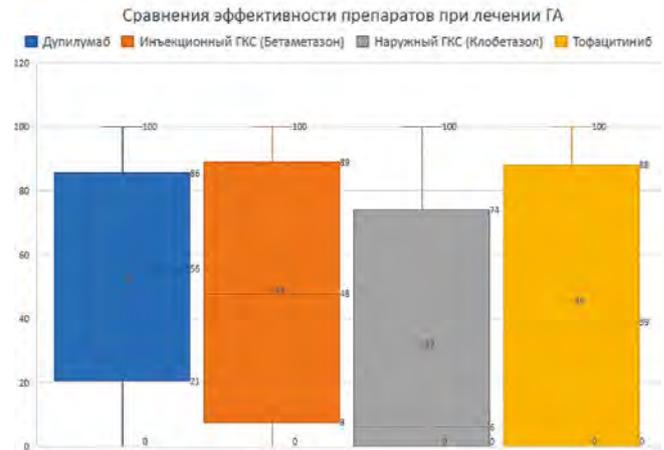
Использование наружного ГКС (Бетаметазон), эффективнее использования наружного ГКС (Клобетазол). У пациентов с атопическим дерматитом эффективность Тофациитиниба для лечения ГА достоверно выше, чем у пациентов без атопического дерматита. Дупилумаб может являться препаратом выбора для лечения пациентов с тотальной и универсальной формой ГА. Для оценки долгосрочной эффективности таких препаратов как Тофациитиниб и Дупилумаб необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые клинические исследования.

Список литературы / References

- Kilic, Arzu. (2017). New Modalities in the Treatment of Refractory Alopecia Areata. 10.5772/66591.
- Villasante Fricke AC, Mileva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015; 8:397–403. doi: 10.2147/CCID. S53985.
- Alzollbani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2011; 20:191–198.
- The National Paediatric Alopecia Areata Registry in Russia: An overview Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.509> Murashkin, Nikolay N.
- Jabbari A, Dai Z, Xing L, et al. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. EBioMedicine 2015;2(4):351–355.
- Craiglow BG, King BA. Tofacitinib for the treatment of



- alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(2):568–570.
- Dai YX, Chen CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(4):1164–1166.
 - Brown L, Skopit S. An excellent response to tofacitinib in a pediatric alopecia patient: a case report and review. *J Drugs Dermatol* 2018;17(8):914.
 - Patel NU, Oussedik E, Grammenos A, Pichardo-Geisinger R. A case report highlighting the effective treatment of alopecia universalis with tofacitinib in an adolescent and adult patient. *J Cutan Med Surg* 2018;22(4):439–442.
 - Castelo-Soccio L. Experience with oral tofacitinib in 8 adolescent patients with alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(4):754–755.
 - Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and



- variants in adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(1):29–32.
- Marks D.H, Mesinkovska N, Senna M.M. Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2019
 - The National Paediatric Alopecia Areata Registry in Russia: An overview Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.509> Murashkin, Nikolay N.
 - Olsen E., Hordinsky M., Price V. et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 51. – P. 440–447

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторе

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., проф., руководитель НИИ детской дерматологии. ORCID: 0000-0003-2252-8570

Догов Альберт Мухамедович, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии. ORCID: 0000-0001-9719-1656

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

Для переписки: E-mail: albert.dogov@yandex.ru

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Догов А.М. Сравнительная характеристика эффективности лекарственных препаратов для лечения гнездовой алопеции в детском возрасте. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 66–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-66-69>

About author

Murashkin Nikolay N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatology. ORCID: 0000-0003-2252-8570

Dogov Albert M., junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children of Dept of Scientific Research in Pediatrics. ORCID: 0000-0001-9719-1656

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: albert.dogov@yandex.ru

For citation: Murashkin N.N., Dogov A.M. Comparative characteristics of the effectiveness of drugs for the treatment of alopecia areata in childhood. *Medical alphabet*. 2024; (9): 66–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-66-69>

DOI: 10.33667/2078-5631-2024-9-69-72

Оценка уровня тревоги и депрессии, влияние комбинированной терапии на тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с розацеа

А. В. Соколова¹, Г. Р. Фимочкина²

¹ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург

²Клиника эстетической медицины ООО «Джиэф Медицинские Технологии», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Розацеа является распространённым хроническим заболеванием кожи, оказывающим существенное влияние на качество жизни пациентов. Различные фенотипические особенности и локализация на лице могут отрицательно сказаться на психическом здоровье и социализации, вызывают тревогу и депрессию пациентов с розацеа. Цель исследования – оценить базовый уровень тревоги и депрессии пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулёзным подтипом розацеа, а также их сочетанием, сравнить влияние комбинированной терапии на психоэмоциональное состояние пациентов. Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, включено 45 пациентов с установленным диагнозом розацеа эритематозно-телеангиэктатического (ЭТПР) и папуло-пустулёзного (ПППР) подтипов лёгкой и средней степени тяжести, а также с их сочетанием. В зависимости от выбора комбинации методов терапии пациенты были распределены на три группы. В группе № 1: 15 пациентов получали процедуры ботулинотерапии инксобутолотоксином с топической терапией азелаиновой кислоты плюс ивермектин. В группе № 2: 15 пациентов получали процедуры ИЛК 595 нм в комбинации с топической терапией азелаиновой кислоты плюс ивермектин. В группе № 3: 15 пациентов, получали процедуры ботулинотерапии инксобутолотоксином в комбинации с ИЛК 595 нм и топическую терапию азелаиновой кислотой в сочетании с ивермектином. По данным психометрического метода 26,7% пациентов, включённых в исследование, отмечали ухудшение течения кожного процесса в связи с эмоциональным напряжением и стрессом. Все пациенты по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale – HADS) имели субклинические проявления тревоги и депрессии. Психическое состояние пациентов с розацеа

на фоне лечения топическими средствами, импульсным лазером на красителе, ботулинотерапией инкоботулотоксином улучшается. Сочетание ивермектина, азелаиновой кислоты, ИЛК 595 нм и ботулинотерапии приносит максимальный результат в нормализации психоэмоционального состояния. купирование клинических проявлений розацеа способствует снижению уровня тревоги и депрессии пациентов с розацеа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревога, депрессия, психоэмоциональный стресс, качество жизни, розацеа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of the mental status of patients with rosacea

A. V. Sokolova¹, G. R. Fimochkina²

¹Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia

²Clinic of Aesthetic Medicine "JF Medical Technologies" LLC, Yekaterinburg, Russia

SUMMARY

Rosacea is a common chronic skin disease that significantly impairs patients' quality of life. Various phenotypic characteristics and the localization on the face can have a negative impact on mental health and socialization, causing anxiety and depression in patients with rosacea. The aim of the study was to determine baseline levels of anxiety and depression in patients with erythematotelangiectatic telangiectatic and papulopustular rosacea and their combination and to compare the effect of combination therapy on patients' psychoemotional state. We observed 45 patients with a diagnosis of erythematous telangiectatic rosacea and papulo-pustular subtypes of mild and moderate severity and their combination. Patients were divided into three groups according to the choice of combination of treatment methods. In group No. 1: 15 patients received botulinum toxin therapy with topical azelaic acid plus ivermectin. In group No. 2: 15 patients received PDL 595 nm procedure in combination with the topical therapy azelaic acid plus ivermectin. In group No. 3: 15 patients received botulinum toxin therapy with incobotulotoxin in combination with ILC 595 nm and topical azelaic acid therapy in combination with ivermectin. 26.7% of the patients included in the study showed a deterioration in skin appearance due to emotional strain and stress. All patients showed subclinical manifestations of anxiety and depression according to the Hospital anxiety and depression scale (HADS). In addition, the mental state and anxiety of patients with rosacea can be significantly improved after treatment. Combination therapy with ivermectin, azelaic acid, LC 595 nm and botulinum therapy brings maximum results in normalizing the psychoemotional state. Alleviating the clinical manifestations of rosacea helps to reduce the level of anxiety and depression in patients with rosacea.

KEYWORDS: anxiety, depression, psychoemotional stress, quality of life, rosacea.

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

Введение

Розацеа – распространённое неинфекционное хроническое воспалительное заболевание кожи лица, в основе развития которого преобладают ангионевроз, иммунные нарушения, характеризующееся развитием эритемы, телеангиэктазий, папул, пустул, а в ряде случаев поражением глаз, формированием фимы [1]. В настоящее время считается, что розацеа – мультифакториальное заболевание, вызванное как эндогенными, так и экзогенными причинами. Генетика, стресс, ожирение являются распространёнными эндогенными причинами [2, 3]. Избыточная инсоляция, микробный дисбиоз, курение, алкоголь являются распространёнными внешними причинами. Стресс является наиболее частой эндогенной причиной розацеа. В 2021 году при анализе 254 пациентов с розацеа J. Chang, Y. Wang, D. Sun показали, что в 74,02% случаев заболевание было спровоцировано или усугублено стрессом [4]. Чрезмерное психическое напряжение усугубляет покраснение лица у пациентов с розацеа [5]. Кроме того, в исследованиях, по сравнению со здоровыми контрольными группами у пациентов с розацеа была выявлена более высокая вероятность возникновения психических расстройств, таких как тревога и депрессия [6, 7]. Пароксетин как антидепрессант является эффективным средством для лечения эритемы при розацеа, что указывает на то, что депрессия вызывает и усугубляет течение заболевания [8].

Розацеа не угрожает жизни пациентов, но значительно влияет на её качество. Клинические проявления розацеа встречаются преимущественно в области лица и, следовательно, влияют на внешний вид пациентов, что может негативно сказаться на эмоциональном здоровье, приводить к сопутствующим психическим заболеваниям, таким как тревожно-депрессивные расстройства. Так, согласно результатам исследования, проведённого Национальным обществом

розацеа с участием более 400 пациентов, 75% респондентов сообщили, что заболевание негативно сказывается на их самооценке, 70% отметили чувство неуверенности в себе, 69% – смущение и разочарование [9]. Психосоциальные последствия заболевания могут быть серьёзными и изнурительными, вызывают напряжение адаптивных возможностей, что приводит к снижению дерматологического качества жизни больных и формированию у них тревожного и/или депрессивного синдромов. До сих пор количество исследований по влиянию розацеа на психосоциальное состояние пациентов недостаточно по сравнению с другими распространёнными хроническими заболеваниями кожи, такими как акне, псориаз, витилиго или атопический дерматит [10–15].

Негативное влияние розацеа на психосоциальное благополучие и общее качество жизни, по-видимому, недооценивается специалистами [16, 17]. Однако психологические факторы, такие как стресс и тревога, могут даже усугубить покраснение при розацеа, что приводит к порочному кругу. Это ещё раз подтверждает важность учёта не только клинических проявлений, но и психоэмоционального состояния пациентов с розацеа.

Различные исследования подтверждают, что соответствующее лечение, помимо клинического улучшения, также приводит к улучшению психологических симптомов у пациентов с розацеа [18]. Новые методы лечения, особенно монотерапия топическими, аппаратными методами все ещё не полностью удовлетворяют многих пациентов. Внутрикожные инъекции ботулотоксина при рефрактерной эритеме и приливах могут быть эффективными, однако необходимы дальнейшие исследования [19]. Таким образом, лечение, направленное на уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания, помогает снизить социальную тревожность и депрессивное настроение у пациентов с розацеа. Существующие

в настоящее время методы лечения в некоторой степени улучшают качество жизни пациентов с розацеа и, путём экстраполяции, они также должны привести к улучшению психологического благополучия, хотя по-прежнему необходимы более подробные данные по этому вопросу [20].

Цель исследования – оценить базовый уровень тревоги и депрессии пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулёзным подтипом розацеа, а также их сочетанием, сравнить влияние комбинированной терапии на психоэмоциональное состояние пациентов.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, в котором приняло участие 45 пациентов с установленным диагнозом розацеа эритематозно-телеангиэктатического (ЭТПР) и папуло-пустулёзного (ПППР) подтипов лёгкой и средней степени тяжести, а также с их сочетанием. Среди пациентов преобладали женщины (97,67%). Оценка возрастной категории проводилась в соответствии с возрастной классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016 г.): молодому возрасту соответствовал возрастной период от 18 до 44 лет, среднему возрасту – от 45 до 59 лет. Средние показатели возраста во всех группах соответствуют молодому возрасту. Средняя длительность заболевания от шести до десяти лет. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; пациент не участвует в других исследованиях; подписание информированного согласия.

Критерии исключения: возраст старше 70 лет; беременность, кормление грудью; наличие других дерматитов, ран, ожогов, повреждений кожи в месте предполагаемой терапии; тяжелые острые, онкологические заболевания; системная терапия розацеа в предшествующие восемь недель; аллергические реакции и фотодерматозы в анамнезе; участие в других исследованиях; применение антибиотиков; ГКС местно и системно в течение последнего месяца; применение ретиноидов в течение последних шести месяцев.

В зависимости от выбора комбинации методов терапии пациенты были распределены на три группы. В группе № 1: 15 пациентов получали процедуры ботулинотерапии инкоботулоксином с топической терапией азелаиновой кислоты + ивермектин, средний возраст пациентов составил 41,5 (36,75 ÷ 50,5) год. В группе № 2: 15 пациентов получали процедуры ИЛК 595 нм в комбинации с топической терапией азелаиновой кислоты + ивермектин, средний возраст составлял 36,0 (28,0 ÷ 45,0) лет. В группе № 3: 15 пациентов, получали процедуры ботулинотерапии инкоботулоксином в комбинации с ИЛК 595 нм и топическую терапию азелаиновой кислотой в сочетании с ивермектином, средний возраст – 38,50 (36,25 ÷ 50,25) лет.

Все группы пациентов в начале лечения были сходны по дерматологическим проявлениям розацеа: у участников исследования была диагностирована розацеа лёгкой и средней степени тяжести, при наличии воспалительных элементов (папулы, пустулы), с умеренной эритемой.

Оценка терапии проводилась по данным динамики клинических показателей по критериям Investigator Global Assessment (IGA) Rosacea, Дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) и Дерматологического индекса качества

жизни (ДИКЖ), спектрофотометрического интрадермального исследования. Психометрический метод был реализован с помощью анкетирования. Разработанная нами анкета включала в себя вопросы, отражающие анамнестические данные и сведения об основных провоцирующих факторах, роли стресса и эмоционального напряжения в развитии и обострении заболевания. Для оценки психоэмоционального статуса использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Шкала предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов в общей медицинской практике. Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах) для каждой категории. Статистическую достоверность различий между этими признаками оценивали с помощью точного критерия Фишера, критерия «Хи-квадрат» с поправкой Йетса (для независимых переменных).

Все количественные признаки тестировались на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Непараметрические признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала – М (25% ÷ 75%). Статистическую достоверность различий между этими признаками оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (для независимых переменных) и критерия Вилкоксона (для связанных переменных).

Для всех сравнений ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки (р) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05. Для математического статистического анализа данных использовали пакет прикладных программ Jamovi [21, 22].

Результаты

При анализе разработанной анкеты 26,7% пациентов, включённых в исследование, отмечали ухудшение течения кожного процесса в связи с эмоциональным напряжением и стрессом.

По результатам оценки шкалы HADS получены следующие данные:

- до лечения все группы были одинаковые (статистически значимых различий не было, $p = 0,001$);
- во всех группах до лечения при подсчете данных результат соответствовал субклинически выраженной тревоге и депрессии;
- после лечения между первой группой (комбинация топической терапии и ботулинотерапии) и второй группой (комбинация топической терапии и ИЛК 595 нм) различий нет, а третья группа (комбинация топической терапии, ботулинотерапии и ИЛК 595 нм) достоверно отличается и от первой, и от второй;
- во всех трёх группах присутствует статистически достоверная динамика в результате лечения;
- все три группы не отличались по параметрам до лечения и достоверно отличались после лечения. По соотношению долей очевидно, что достоверно отличается третья группа от первой и второй;
- после лечения именно в третьей группе (топическая терапия в комбинации с ИЛК 595 нм и инкоботулоксином типа А) показатели тревоги и депрессии достигли нормальных значений.

Таблица 1
Оценка уровня тревоги и депрессии до и после лечения

№	Тревога до лечения (баллы)	Тревога после лечения (баллы)	P	Депрессия до лечения (баллы)	Депрессия после лечения (баллы)	P
Группа 1	9,0 (9,0 ÷ 10,0)	8,0 (8,0 ÷ 8,0)	0,001	9,0 (8,0 ÷ 9,0)	8,0 (8,0 ÷ 8,0)	0,004
Группа 2	9,0 (9,0 ÷ 10,0)	8,0 (8,0 ÷ 8,0)	0,001	9,0 (9,0 ÷ 10,0)	8,0 (8,0 ÷ 8,0)	0,002
Группа 3	9,0 (9,0 ÷ 10,0)	4,0 (3,0 ÷ 5,0)	0,001	9,0 (9,0 ÷ 10,0)	3,0 (3,0 ÷ 6,0)	0,001

При оценке уровня тревоги пациенты предъявляли жалобы на чувство напряжения, беспокойные мысли, неуверенность, внезапное чувство паники. В отношении депрессии пациенты жаловались, что ежедневные дела не приносят им удовольствия, отсутствует желание следить за своей внешностью, они стали более медлительными, редко испытывают бодрость.

Психоэмоциональный статус всех пациентов, включённых в исследование с диагнозом розацеа эритематозно-телеангиэктатического (ЭТПР) и папуло-пустулёзного (ПППР) подтипов лёгкой и средней степени тяжести, а также с их сочетанием, соответствовал субклинически выраженной тревоге и депрессии. На фоне комбинированной терапии во всех трёх группах отмечалось уменьшение выраженности тревоги и депрессии. Наилучшие результаты – полное устранение психоэмоциональных симптомов – были получены в третьей группе, где применялась комбинация топической терапии, ИЛК 595 нм и ботулинотерапии инкоботулоксином типа А.

Выводы

1. Все пациенты, включённые в исследование, страдали от психоэмоционального расстройства по типу тревоги и/или депрессии.
2. Комбинированное лечение, направленное на уменьшение выраженности ведущих клинических проявлений заболевания, помогает снизить социальную тревожность и депрессивное настроение у пациентов с розацеа.
3. Максимальный эффект по нормализации психоэмоционального состояния получен в группе, где применяемая терапия даёт лучший результат по купированию клинических проявлений розацеа, таких как папулы, пустулы, эритема, телеангиэктазии, сухость и шелушение.

Заключение

Психосоциальные последствия розацеа могут быть серьёзными и изнурительными и приводить к тревожности и депрессии. Клиницистам важно признать психологическое воздействие этого заболевания, использовать и внедрять комбинированные методы лечения. Комбинация топической терапии, ботулинотерапии и ИЛК 595 нм, уменьшая клинические проявления розацеа, нормализует уровень тревоги и депрессии. Нормализация психоэмоционального статуса пациентов, снижение уровня тревоги и депрессии у пациентов с розацеа может увеличивать периоды ремиссии заболевания, улучшать качество жизни.

Список литературы / References

1. Круглова Л.С., Матушевская Ю.И. Актуальные вопросы терапии пациентов с сочетанием подтипов розацеа. Медицинский алфавит. Дерматология. 2021. № 27. С. 42–47. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-27-42-46
2. Kruglova L.S., Matushevskaya Yu.I. Current issues in the treatment of patients with a combination of subtypes of rosacea. Medical alphabet. Dermatology. 2021. No. 27. pp. 42–47. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-27-42-46
3. Ahn C.S., Huang W.W. Rosacea pathogenesis. Dermatol Clin. 2018. Vol. 36. № 2. P. 81–86.
4. Two A.M., Wu W., Gallo R.L., Hata T.R. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015. Vol. 72. № 5. P. 749–758.
5. Chang J., Wang Y., Sun D., et al. Characterization of rosacea in Chinese: an analysis of 254 cases. J Cosmet Dermatol. 2021. Vol. 20. № 11. P. 3666–3671.
6. Dirschka T., Micali G., Papadopoulos L., Tan J., Layton A., Moore S. Perceptions on the psychological impact of facial erythema associated with rosacea: results of international survey. Dermatol Ther (Heidelb). 2015. Vol. 5. № 2. P. 117–127.
7. Hung C.T., Chiang C.P., Chung C.H., et al. Risk of psychiatric disorders in rosacea: a nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. J Dermatol. 2019. Vol. 46. № 2. P. 110–116.
8. Singam V., Rastogi S., Patel K.R., Lee H.H., Silverberg J.I. The mental health burden in acne vulgaris and rosacea: an analysis of the US National Inpatient Sample. Clin Exp Dermatol. 2019. Vol. 44. № 7. P. 766–772.
9. Wang B., Huang Y., Tang Y., et al. Paroxetine is an effective treatment for refractory erythema of rosacea: primary results from the prospective rosacea refractory erythema randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2023. Vol. 88. № 6. P. 1300–1307.
10. Актне и розацеа / Под редакцией Кругловой Л.С. GEOTAR-Media. 2021. 207 с.
11. Acne and rosacea / Edited by Kruglova L.S. GEOTAR-Media. 2021. 207 p. (In Russ.).
12. Ginsburg I. H., Link B.G. Feelings of stigmatization in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1989. Vol. 20. № 1. P. 53–63.
13. Hrehorow E., Salomon J., Matusiak L., Reich A., Szeplietowski J. C. Patients with psoriasis feel stigmatized. Acta Derm Venereol. 2012. Vol. 92. № 1. P. 67–72.
14. Schmid-Ott G., Kunsebeck H.W., Jaeger B., et al. Validity study for the stigmatization experience in atopic dermatitis and psoriatic patients. Acta Derm Venereol. 1999. Vol. 79. № 6. P. 443–447.
15. Fried R.G. Acne vulgaris: the psychosocial and psychological burden of illness. Dermatologist. 2013. Vol. 21. P. 2773.
16. Ongenaes K., Dierckxsens L., Brochez L., van Geel N., Naeyaert J.M. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. Dermatol. 2005. Vol. 210. № 4. P. 279–285.
17. Schmid-Ott G., Kunsebeck H.W., Jechi E., et al. Stigmatization experience, coping and sense of coherence in vitiligo patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007. Vol. 21. № 4. P. 456–461.
18. Cardwell L., Farhangian M., Alinia H., Kuo S., Feldman S. Psychological disorders associated with rosacea: analysis of unscripted comments. J Dermatol Derm Surg. 2015. Vol. 19. P. 99–103.
19. Dirschka T., Micali G., Papadopoulos L., Tan J., Layton A., Moore S. Perceptions on the psychological impact of facial erythema associated with rosacea: results of international survey. Dermatol Ther (Heidelb). 2015. Vol. 5. № 2. P. 117–127.
20. Moustafa F., Lewallen R.S., Feldman S.R. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. J Am Acad Dermatol. 2014. Vol. 71. № 5. P. 973–980.
21. Park K., Hyun M., Jeong S., et al. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing rosacea. Dermatol. 2015. Vol. 230. № 4. P. 299–301.
22. Heisig M., Reich A. Psychosocial aspects of rosacea with a focus on anxiety and depression. Clin Cosmet Invest Dermatol. 2018. Vol. 11. P. 103–107. DOI: 10.2147/CCID.S126850.
23. The jamovi project. Выпуск 2.3: программа. 2022. URL: <https://www.jamovi.org> (дата обращения: 21.04.2023). Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
24. A Language and environment for statistical computing. Выпуск 4.1: программа. R Core Team. 2021. URL: <https://cran.r-project.org> (дата обращения: 21.04.2023). Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах:

Соколова Анна Викторовна, д.м.н., старший научный сотрудник¹.
E-mail: baden-ekb@yandex.ru. ORCID: 0000-000107029-6597

Фимочкина Гюльнара Рахмановна, врач-косметолог². E-mail: roshajulia@mail.ru.
ORCID: 0009-0000-7257-8539

¹ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург
²Клиника эстетической медицины ООО «Джизф Медицинские Технологии», Екатеринбург

Автор для переписки: Гюльнара Рахмановна Фимочкина, E-mail: roshajulia@mail.ru

Для цитирования: Соколова А.В., Фимочкина Г.Р. Оценка уровня тревоги и депрессии, влияние комбинированной терапии на тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с розацеа. Медицинский алфавит. 2024; (9): 69–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-69-72>

About authors

Sokolova Anna V., DM Sci (habil.), senior researcher¹. E-mail: baden-ekb@yandex.ru.
ORCID: 0000-000107029-6597

Fimochkina Gulnara R., cosmetologist². E-mail: roshajulia@mail.ru.
ORCID: 0009-0000-7257-8539

¹Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia
²Clinic of Aesthetic Medicine "JF Medical Technologies" LLC, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author: Fimochkina Gulnara R., E-mail: roshajulia@mail.ru

For citation: Sokolova A.V., Fimochkina G.R. Assessment of the mental status of patients with rosacea. Medical alphabet. 2024; (9): 69–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-69-72>



Ретиноид четвертого поколения трифаротен в терапии акне: первый опыт применения в реальной клинической практике

А. С. Круглова, С. Р. Майрансаева, Н. В. Грязева

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о топическом ретиноиде четвертого поколения трифаротене. Приведены результаты трех крупных международных клинических исследований, доказавших хорошую эффективность и долгосрочную безопасность монотерапии препаратом трифаротен у пациентов с акне умеренной степени тяжести и тяжелой степени в комбинированной терапии. Показано, что трифаротен демонстрирует высокую селективность к рецепторам ретиноевой кислоты RAR-γ, преобладающих в коже, что обеспечивает клиническую эффективность в низкой дозировке (50 мкг/г) и хорошую переносимость.

В статье представлены клинические примеры по использованию трифаротена в лечении больных акне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, топические ретиноиды, трифаротен, эффективность и безопасность в лечении акне

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Trifarotene, a retinoid of the fourth generation, in the treatment of acne: the first experience of use in a real clinical practice

L. S. Kruglova, S. R. Mayransaeva, N. V. Gryazeva

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

SUMMARY

The article presents data on the local retinoid of the fourth generation trifarotene. The results of three large trials have been presented, which have proven good efficacy and long-term safety of monotherapy of the drug trifarotene in patients with moderate acne and in patients with severe acne for combination therapy. It has been shown that trifarotene demonstrates high selectivity to retinoic acid receptors RAR-γ, which are predominant in the skin, which provides clinical efficacy in low concentration and good tolerability.

KEYWORDS: acne, topical retinoids, trifarotene, efficacy and safety in acne treatment

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

Введение

Вульгарные акне (acne vulgaris, ВА) – хронический воспалительный дерматоз с поражением сально-волосяного аппарата, проявляющейся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями в виде папул, пустул, узлов [1]. Высыпания разрешаются вторичными элементами с образованием рубцов и поствоспалительной гиперпигментацией, которые представляют собой «симптомокомплекс постакне». По данным эпидемиологических исследований заболевание поражает 9,4% населения, что делает его восьмым по распространенности в мире [2]. Наиболее часто заболеванию подвержены подростки (до 85%), в некоторых случаях воспалительные элементы сохраняются и во взрослом возрасте, преимущественно женского пола (10%) [1]. Примерно у 50% пациентов с акне с высыпаниями на коже лица они также имеются на коже туловища (спина, плечи, грудь) [3].

Патогенез акне сложен и включает в себя несколько факторов, участвующих в развитии воспаления сально-волосяного аппарата: гиперпродукция кожного сала, фолликулярная гиперкератинизация, микробная колонизация *Cutibacterium acnes* [4]. Первые два фактора приводят

к «закупорке» устья сально-волосяного фолликула. Индукция цитокинов бактериями *C. acnes* активирует Toll-подобные рецепторы, синтез и экспрессию хемокинов и провоспалительных цитокинов (Фактор некроза опухолей Tumor necrosis factor (TNF-α), интерферон (IFN), интерлейкин – 1 (IL 1), IL 6, IL 8, IL 12, IL 23, pro-IL 1 и pro-IL 18) β-дефензины, матриксные металлопротеиназы [5]. В исследованиях А. Jeremy (2003), Е. А. Tanghetti (2013), отмечается перифолликулярное увеличение уровня CD4⁺-Т-клеток и макрофагов в непораженной коже, тем самым, воспаление наблюдается при всех стадиях заболевания и может нести первичный характер (независимо от присутствия *C. acnes*) [6, 7].

Лечение пациентов с акне должно быть направлено на купирование воспаления, нормализацию процессов гиперкератинизации и снижение гиперпродукции кожного сала, а также нивелирование микробной контаминации.

Топические ретиноиды

Топические ретиноиды и их комбинации являются стандартом терапии акне, так как они обладают комедонолитическим, противовоспалительным, депигментирующим

действиями. Доказано, что ретиноиды регулируют экспрессию toll-подобных рецепторов (TLR)-2 и IL-10, миграцию лейкоцитов и фактора активации протеина 1 (AP-1), тем самым действуя на иммунные пути патогенеза воспаления [8, 9]. Их действие реализуется путем воздействия на ядерные рецепторы к ретиноевой кислоте – RAR (рецепторы ретиноевой кислоты α , β и γ) и RXR (ретиноидные X-рецепторы α , β и γ), регулирующие пролиферацию и рост клеток. Ретиноиды третьего поколения (тазаротен, адапален) относятся к селективным агонистам RAR- β и RAR- γ , при этом RAR- γ являются наиболее распространенным подтипом рецепторов ретиноевой кислоты в клетках кожи, находясь в ядрах кератиноцитов [10]. Это послужило основной теоретической гипотезы для разработки селективного агониста RAR- γ [11].

Трифаротен

Трифаротен – ретиноид 4-го поколения, первый селективный агонист RAR- γ , разработанный Galderma Research and Development LLC для лечения акне. Он был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) в США как лекарственный препарат для лечения ламеллярного ихтиоза (2014) и для лечения акне с локализацией на коже лица и/или туловища у пациентов в возрасте 9 лет* и старше (2019) [12, 13]. Этот препарат обладает высокой селективностью к рецепторам ретиноевой кислоты (RAR- γ), имея в 20 раз большую аффинность к RAR- γ по сравнению с RAR- α и RAR- β рецепторами, и не обладает аффинностью к RXR – рецепторам, в отличие от существующих ретиноидов первого поколения, которые связываются со всеми тремя типами рецепторов, и ретиноидов третьего поколения, которые связываются с RAR- β и RAR- γ рецепторами [13].

Механизм действия

Трифаротен, как и все топические ретиноиды, обладает противовоспалительным, комедонолитическим и депигментирующим эффектами. В исследованиях, проводимых на мышах, подтвердили данные о высокой комедонолитической активности трифаротена, при более низких концентрациях по сравнению с другими ретиноидами, такими как тазаротен и третиноин, и его большем депигментирующем эффекте по сравнению с адапаленом [13].

В 2021 году В. Dreño и др. был опубликован анализ транскриптомных данных изменения экспрессии генов, связанных с акне при лечении трифаротеном по сравнению с плацебо. Анализ IPA (Ingenuity Pathway Analysis) выявил 67 генов участвующих в воспалительном ответе, которые регулируются именно трифаротеном, препарат также способен реверсировать многие из путей, связанных с акне, включая сигнализацию рецепторов LXR/RXR (лиганд-связанный рецептор X/рецептор ретиноевой кислоты), миграцию лейкоцитов, нейтрофилов и Т-клеток. Геномные исследования также выявили, что трифаротен уменьшает

воспалительные реакции, связанные с сигнализацией TNF- α через NF- κ B, экспрессию хемокинов, а также воспалительные изменения межклеточного матрикса [15].

Сравнительное исследование экспрессии генов, проведенное J. Aubert и соавторы (2018) выявило три новых пути действия препарата трифаротен, в отличие от других ретиноидов [13]:

- Клеточная адгезия: гены, связанные с процессом клеточной адгезии, могут участвовать в обновлении эпидермальных клеток. В этом контексте снижение выраженности белка плакинов дистонина (BPAG1) может способствовать ослаблению гемидесмосом, адгезии кератиноцитов, повышенной миграции клеток, тем самым, обеспечивая комедонолитическое действие препарата.
- Транспорт/гидратация кожи: активация экспрессии акваглицеропорина 3 (AQP3) и белка PADI1 может улучшать уровень увлажнения кожи и влиять на функцию кожного барьера. AQP3 является каналом, транспортирующим как воду, так и небольшие нейтральные молекулы, такие как глицерин, что важно для поддержания гидратации рогового слоя. PADI1 связан с поздними этапами дифференциации эпидермиса, где он катализирует деградацию филагтрина.
- Протеолиз: трифаротен снижает экспрессию мембранных металлоэндопептидаз (ММЕ). Следует отметить, что повышенная экспрессия ММЕ ассоциируется с разрушением эластиновых и коллагеновых волокон, приводящим к появлению морщин и старению кожи, и напротив, снижение экспрессии ММЕ представляет собой еще один ранее не исследованный путь, связанный с положительным воздействием ретиноидов на старение кожи [13].

Фармакокинетика и безопасность

В доклинических исследованиях была продемонстрирована высокая метаболическая активность трифаротена в *ex vivo* кератиноцитах человека (> 24 часа) [13]. Препарат быстро метаболизируется микросомами печени (период полураспада < 5 минут), что обеспечивает его высокую активность в коже при низких системных концентрациях. Другие доступные ретиноиды имеют более длительный эффект системного воздействия, такие как тазаротен (57 минут) и адапален (> 60 минут). Быстрое выведение трифаротена печенью важно при нанесении препарата на большие поверхности тела, например, при лечении акне на коже туловища, что позволяет минимизировать возможные проблемы безопасности, связанные с системным всасыванием [13, 16].

Два клинических исследования, включающих группы взрослых (18–34 года) и детей (10–17 лет) с умеренной и тяжелой формой вульгарных акне, использующих крем трифаротен, продемонстрировали, что при ежедневном применении концентрации трифаротена в плазме были обнаружены только у 37% взрослых и 18% детей,

*Трифаротен под торговым наименованием Акклиф зарегистрирован МЗ РФ как регистрационным органом ЕАЭС у пациентов с 12 лет и старше [14].

использующих дозировку 50 мкг/г, в сравнении с 61 % взрослых и 69 % детей, применявших 100 мкг/г. Системное всасывание было ниже в группе с дозировкой 50 мкг/г (максимальная концентрация (C_{max} 5–10 нг/мл у взрослых; 7–9 нг/мл у детей) по сравнению с группой 100 мкг/г (C_{max} 11 ± 8 нг/мл у взрослых; 12 ± 12 нг/мл детей). В целом, трифаротен имел короткий период полувыведения (2–9 часов) и не накапливался системно при повторных применениях. Большинство нежелательных явлений со стороны кожи (шелушение, зуд, эритема, сухость) были немного более выраженными в группе 100 мкг/г.

Исследования подтверждают отсутствие нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы; препарат не снижал действие пероральных контрацептивов, таких как левоноргестрел/этинилэстрадиол. При этом анализы безопасности не выявили системного воздействия при применении трифаротена в дозе до 100 мкг/г, что вдвое превышает предполагаемую лечебную дозу. Результаты показали, что крем трифаротен в дозе 50 мкг/г хорошо переносится и безопасен, даже при ежедневном применении у взрослых и детей с тяжелой формой акне [17].

Клиническая эффективность

PERFECT 1 и PERFECT 2 были первыми крупномасштабными международными исследованиями III фазы для изучения эффективности и безопасности крема трифаротен 50 мкг/г при акне. Двойные слепые, рандомизированные, плацебо-контролируемые, 12-недельные испытания были проведены с 2015 по 2017 гг. в нескольких исследовательских центрах ряда стран (США, Канада, Европа, Россия). Были включены пациенты в возрасте ≥ 9 лет с умеренной степенью тяжести по оценке Global Assessment Investigator (IGA) и Physician Global Assessment (PGA) в 3 балла. IGA и PGA были 5-балльными шкалами (от 0 = чисто до 4 = тяжелое), используемыми для оценки клинических изменений на коже лица и туловища, соответственно. В испытаниях 1214 пациентов получали крем трифаротен 50 мкг/г (612 пациентов – в PERFECT 1 и 602 пациента – в PERFECT 2), и 1206 получали плацебо (основу крема) (596 в PERFECT 1 и 610 в PERFECT 2) [18].

Крем трифаротен 50 мкг/г продемонстрировал доказанную эффективность в терапии акне по сравнению с плацебо. Показатели эффективности по оценке IGA составили 29,4% – в PERFECT 1 и 42,3% – в PERFECT 2 по сравнению с 19,5% и 25,7% для получавших плацебо при $p < 0,001$ (табл. 1). Пациенты, получавшие трифаротен, достигли значительно большего снижения количества воспалительных и невоспалительных элементов на лице. Пациенты с локализованными высыпаниями на туловище также положительно отреагировали на терапию: показатели эффективности PGA 35,7% – в PERFECT 1 и 42,6% – в PERFECT 2 по сравнению с 25,0% и 29,9% для плацебо при $p < 0,001$ (табл. 1) [18].

52-недельное открытое международное клиническое исследование проводилось одновременно с испытаниями PERFECT с 2015 по 2017 гг. в нескольких исследовательских центрах в США и Европе [20]. Основной целью этого исследования была оценка эффективности и долгосрочной

Таблица 1
Результаты III фазы клинических испытаний трифаротена при вульгарных акне (адаптировано из Brumfiel CM и др., 2021 [19])

Результаты исследования	PERFECT 1		PERFECT 2	
	Трифаротен	Плацебо	Трифаротен	Плацебо
Эффективность IGA (лицо)	29,4%	19,5%	42,3%	25,7%
Эффективность PGA (тело)	35,7%	25,0%	42,6%	29,9%

Примечание: IGA – Global Assessment Investigator; PGA – Physician Global Assessment.

Таблица 2
Результаты 52-недельного клинического испытания трифаротена при вульгарных акне (адаптировано из Brumfiel CM и др., 2021 [19])

Результаты исследования	12-я неделя	20 недель	38 недель	52 недели
Эффективность IGA (лицо)	26,6%	43,3%	57,6%	65,1%
Эффективность PGA (тело)	38,6%	54,1%	62,5%	66,9%
Улучшение со слов пациента	41,4%	-	-	-

Примечание: IGA – Global Assessment Investigator; PGA – Physician Global Assessment.

безопасности трифаротена 50 мкг/г у пациентов с вульгарными акне. Критерии приемлемости, оценки безопасности и конечные точки эффективности, измеренные исследователями (IGA для лица и PGA для туловища), были параллельны испытаниям PERFECT. Исследование также включало в себя оценки улучшения состояния кожи лица, которое оценивали пациенты по 6-балльной шкале (от 0 = полное улучшение до 6 = ухудшение). Качество жизни измерялось по 30-балльной шкале дерматологического индекса качества жизни (DLQI) (более высокий балл = большее нарушение качества жизни). В общей сложности участвовало 453 пациента, из них 348 пациентов завершили исследование.

Показатели эффективности терапии IGA и PGA, постепенно увеличивались на протяжении всего исследования (табл. 2). Улучшение состояния кожи лица (IGA) увеличилось с 26,6% на 12-й неделе до 57,6% на 38-й неделе и до 65,1% на 52-й неделе. Показатели PGA были немного выше: 38,6% – на 12-й неделе, 62,5% – на 38-й неделе и 66,9% – на 52-й неделе. Пациенты также указывали на эффективность терапии по отношению высыпаний, локализованных на лице. Доля пациентов, сообщивших о заметном улучшении или полном разрешении акне на лице, составила 41,4% на 12-й неделе, 54,8% на 26-й неделе и 66,6% на 52-й неделе.

В выше названных исследованиях пациенты указывали на хорошую переносимость препарата. Нежелательные явления, свойственные ретиноидам, достигали пиковых значений на 1-й неделе применения, после чего постепенно уменьшались. Большинство местных реакций проявлялось легким или умеренным жжением, эритемой, сухостью, шелушением и зудом. Тяжелые побочные эффекты, связанные с применением крема трифаротен наблюдались



Рисунок 1. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 12 недель.

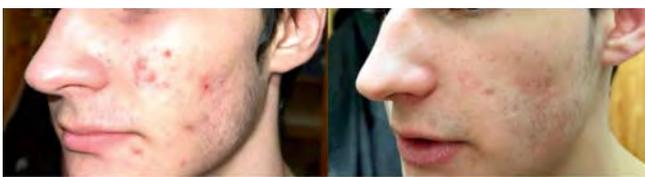


Рисунок 2. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 12 недель.



Рисунок 3. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 2 месяцев.

в 0,3% случаев (зуд, эритема и раздражение на месте применения); 2,9% пациентов прекратили лечение в связи с нежелательными явлениями: раздражение кожи ($n=10$) и ухудшение состояния заболевания ($n=3$). На протяжении всего исследования не было выявлено клинически значимых изменений в лабораторных анализах. По завершении исследования 53,8% пациентов отметили улучшение качества жизни по шкале DLQI [20]. Для уменьшения выраженности дерматологических нежелательных эффектов в месте нанесения препарата рекомендуется использовать увлажняющие косметические средства с первого дня лечения трифаротеном [14, 20].

В 12-недельном исследовании J. Q. Del Rosso (2022) были продемонстрированы клинические случаи эффективного лечения пациентов с акне тяжелой степени (с единичными узлами и кистами) и с III, IV, V и VI фототипами кожи кремом трифаротен 0,005% в сочетании с пероральным антибиотиком доксициклином (дозировка 120 мг) [22].

Трифаротен продемонстрировал выраженные комедонолитические и противовоспалительные свойства, а также была доказана его эффективность в борьбе с поствоспалительной гиперпигментацией. Международные клинические исследования, данные которых приведены выше, а также ряд других исследований с трифаротеном, показали клиническую эффективность и хорошую переносимость

трифаротена в монотерапии у пациентов с акне средней степени тяжести, а в комбинации с пероральным антибиотиком у пациентов с тяжелыми акне (с единичными узлами и кистами).

Согласно Общей характеристике лекарственного препарата Акклиф, крем следует наносить тонким слоем на всю пораженную угревой сыпью поверхность кожи лица (лоб, нос, подбородок, правая и левая щека) и/или туловища один раз в день, вечером, на чистую и сухую кожу. Продолжительность лечения трифаротеном должна устанавливаться лечащим врачом на основании клинического состояния пациента. Рекомендуется оценить терапевтический эффект по состоянию пациента после 3-х месяцев лечения [14].

Приводим клинические примеры пациентов, которые мы наблюдали.

Клинический пример 1

Пациент К. (19 лет) с жалобами на высыпания на коже лица, спины. Высыпания беспокоят пациента в течение 3 лет. За последний год имеется тенденция к ухудшению. Самостоятельно использовал наружные препараты, содержащие салициловую кислоту с незначительным эффектом. Пациент был поставлен диагноз «Акне, средняя степень тяжести». Был назначен наружный препарат, содержащий трифаротен, 1 раз в день, вечером. Через 12 недель после использования препарата индекс PGA снизился на 72,5%, индекс IGA снизился на 71,7%, что говорит о высокой эффективности трифаротена в лечении акне средней степени тяжести. Нежелательных явлений у пациента не отмечалось, за исключением сухости, которая прошла к концу первого месяца использования препарата.

Клинический пример 2

Пациент Ш. (18 лет) с жалобами на высыпания на коже спины. Высыпания беспокоят пациента в течение 4 лет. Ранее пациент не лечился. Был установлен диагноз «Акне, средняя степень тяжести» и назначен наружный препарат, содержащий трифаротен, 1 раз в день, вечером. Через 2 месяца после использования препарата индекс PGA снизился на 63,3%, индекс IGA снизился на 61,6%. Это подтверждает эффективность трифаротена в лечении акне средней степени тяжести. Нежелательных явлений у пациента не отмечалось.

Клинический пример 3

Обратилась пациентка 34 лет с жалобами на высыпания на коже лица. Высыпания беспокоят с подросткового возраста. Периодически наблюдаются обострения и ремиссия. Самостоятельно лечилась различными лекарственными средствами (антибиотики, салициловая кислота, дерматокосметика), несистемно. Со слов пациентки, эффекта от лечения не замечала. Был установлен диагноз «Акне взрослых» и назначен наружный препарат, содержащий трифаротен, 1 раз в день, вечером и дерматокосметика. Через 2 месяца после использования препарата индекс PGA снизился на 51,9%, индекс IGA снизился на 49,7%. Это подтверждает эффективность трифаротена в лечении акне средней степени



Рисунок 4. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 2 месяцев.



Рисунок 5. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 4 месяцев.



Рисунок 6. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 4 месяцев.

тяжести. Во время лечения пациентка отмечала сухость, которая корректировалась с помощью дерматокосметики.

Клинический пример 4

Пациентка Л. (20 лет) с жалобами на высыпания на коже лица. Высыпания беспокоят в течение 2 лет. Отмечает постепенное ухудшение течения заболевания. Ранее не лечилась. Был установлен диагноз «Акне взрослых» и назначен наружный препарат, содержащий трифаротен, 1 раз в день, вечером и дерматокосметика. Через 4 месяца после использования препарата индекс PGA снизился на 84,4%, индекс IGA снизился на 83,8%. Это подтверждает эффективность трифаротена в лечении акне средней степени тяжести. Во время лечения пациентка отмечала сухость, которая корректировалась с помощью дерматокосметики.

Клинический пример 5

Пациентка З. (16 лет) с жалобами на высыпания на коже лица. Высыпания беспокоят в течение 3 лет. Самостоятельно использовала спиртосодержащие болтушки, без эффекта. Был установлен диагноз «Акне вульгарное, средняя степень тяжести» и назначен наружный препарат, содержащий трифаротен, 1 раз в день, вечером и дерматокосметика. Через 4 месяца после использования препарата индекс PGA снизился на 74,3%, индекс IGA снизился на 72,1%. Это подтверждает эффективность трифаротена в лечении акне средней степени тяжести. Во время лечения пациентку беспокоила сухость, которая купировалась применением специализированной дерматокосметики.

Заключение

Трифаротен – первый в своем классе топический ретиноид четвертого поколения, одобренный FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) как лекарственный препарат для лечения акне с локализацией на коже лица и/или туловища. В клинических исследованиях трифаротен крем 50 мкг/г показал положительные результаты безопасности, переносимости и эффективности у пациентов с акне средней степени тяжести (в монотерапии) и в комбинации с пероральным доксициклином у пациентов с акне тяжелой степени. Трифаротен демонстрирует высокую селективность к рецепторам ретиноевой кислоты RAR- γ , преобладающих в коже, что обеспечивает клиническую эффективность в низкой дозировке (50 мкг/г) и хорошую переносимость. Минимальное системное воздействие препарата позволяет его применять на обширные участки туловища. Согласно Общей характеристике лекарственного препарата Акклиф, в РФ крем трифаротен 50 мкг/г показан к применению пациентам в возрасте старше 12 лет и у взрослых пациентов для наружной терапии акне средней и тяжелой степени при наличии многочисленных комедонов, папул и пустул на коже лица и/или туловища.

Список литературы / References

1. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение / Л. С. Круглова, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева и др. под ред. Л. С. Кругловой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 208 с. – ISBN 978-5-9704-7755-7, DOI: 10.33029/9704-6063-4-ACN-2021-1-208.
2. Acne and rosacea. Clinical manifestations, diagnosis and treatment / L. S. Kruglova, A. G. Stenko, N. V. Gryazeva and others, ed. L. S. Kruglova. – Moscow: GEOTAR-Media, 2023. – 208 p. – ISBN 978-5-9704-7755-7, DOI: 10.33029/9704-6063-4-ACN-2021-1-208.
3. Tan J. K., 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. Del Rosso J. Q., et al. A closer look at truncal acne vulgaris: prevalence, severity, and clinical significance. *J Drugs Dermatol* 2007; 6(6):597–600.
5. Круглова Л. С., Иконникова Е. В. Результаты открытого сравнительного исследования эффективности и переносимости терапии двумя лекарственными формами адапалена (0,1% крем и 0,1% гель) с применением косметических средств и без них при акне легкой и средней степени. *Клиническая дерматология и венерология*. – 2018. – 17(5). – С. 74–78. Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. Results of an open comparative study of the effectiveness and tolerability of therapy with two dosage forms of adapalene (0.1% cream and 0.1% gel) with and without the use of cosmetics for mild to moderate acne. *Clinical dermatology and venereology*. – 2018. – 17(5). – С. 74–78.
6. Bhat Y. J., Latief I., Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(3):298.
7. Jeremy A. H., Holland D. B., Roberts S. G., et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003; 121(1):20–27. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x.
8. Tangheff EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(9):27–35.
9. Tenaud L., Khammari A., Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol*. 2007; 16(6):500–506. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00552.x.
10. Liu P. T., Krutik S. R., Kim J., Modlin R. L. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol*. 2005; 174(5):2467–2470. doi: 10.4049/jimmunol.174.5.2467.

10. Aubert J., Piwnica D., Bertino B., Blanchet-Réthoré S., Carlavan I., Déret S., et al. Non-clinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor-γ agonist trifarotene. *Br J Dermatol.* 2018;179:442–56.
11. Beard R.L., Chandraratna R.A. RAR-selective ligands: Receptor subtype and function selectivity. In: Nau H., Blaner W.S., eds. *Retinoids: The Biochemical and Molecular Basis of Vitamin A and Retinoid Action. Handbook of Experimental Pharmacology.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1999. p.:185–213.
12. Galderma. Galderma trifarotene development program meets key milestone for lamellar ichthyosis orphan disease [media release]; 2016. <http://www.galderma.com/>. Accessed June 9, 2016.
13. FDA. Novel drug approvals for 2019; 2019. <http://www.fda.gov>. Accessed October 15, 2019. 52.
14. Общая характеристика лекарственного препарата Аклиф. Рег. удостоверение ЛП-№ (001233)-(PF-RU) от 19.09.2022. General characteristics of the drug Aklif. Reg. certificate LP-No. (001233)-(RG-RU) dated 09.19.2022.
15. Dreno B., Chavda R., Julia V., Khammari A., Blanchet-Réthoré S., Krishnaswamy JK. Transcriptomics analysis indicates trifarotene reverses acne-related gene expression changes. *Front Med.* 2021;8:745822. doi: 10.3389/fmed.2021.745822.
16. Chien A. Retinoids in acne management: review of current understanding, future considerations, and focus on topical treatments. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(12):s51–55.
17. Wagner N., Benkali K., Alio Saenz A., Poncet M., Graeber M. Clinical pharmacology and safety of trifarotene, a first-in-class RARγ-selective topical retinoid. *J Clin Pharmacol.* 2020. doi: 10.1002/jcph.1566.
18. Tan J., Thiboutot D., Popp G., et al. Randomized Phase 3 evaluation of trifarotene 50 mug/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1691–1699. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.044.
19. Brumfiel CM, Patel MH, Bell KA, Cardis MA. Assessing the Safety and Efficacy of Trifarotene in the Treatment of Acne Vulgaris. *Ther Clin Risk Manag.* 2021 Jul 26;17:755–763. doi: 10.2147/TCRM.S286953. PMID: 34345173; PMCID: PMC8324978.
20. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemeny L, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 mug/g cream, a first-in-class RAR-gamma selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):166–173. doi: 10.1111/jdv.15794.
21. Tan J., et al. The Personalised Acne Care Pathway-Recommendations to guide longitudinal management from the Personalising Acne: Consensus of Experts. *JAAD Int.* 2021;18:5:101–111.
22. DelRosso J.Q., Lain E., York J.P., Alexis A. Trifarotene 0.005% Cream in the Treatment of Facial and Truncal Acne Vulgaris in Patients with Skin of Color: a Case Series. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022 Sep;12(9):2189–2200. doi: 10.1007/s13555-022-00788-w. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994159; PMCID: PMC9464295.

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

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

Майрансаева София Руслановна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: sofia.mairansaeva@gmail.com. ORCID: 0009-0000-8395-734X

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

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., Майрансаева С.Р., Грязева Н.В. Ретиноид четвертого поколения трифаротен в терапии акне: первый опыт применения в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит.* 2024; (9): 73–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-73-79>

About authors

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

Mayransaeva Sofia R., resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: sofia.mairansaeva@gmail.com. ORCID: 0009-0000-8395-734X

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

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

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

For citation: Kruglova L.S., Mayransaeva S.R., Gryazeva N.V. Trifarotene, a retinoid of the fourth generation, in the treatment of acne: the first experience of use in a real clinical practice. *Medical alphabet.* 2024; (9): 73–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-73-79>



Подписка на журнал
2024 год



Медицинский
алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Дерматология»

Печатная версия – 700 руб., электронная версия любого журнала – 500 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ»

г. МОСКВА К/с 30101810400000000225

БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Дерматология» (2 выпуска в год).

Цена: 1400 руб. (печатная версия) или 1000 руб. (электронная версия) в год.

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

Лазерные технологии в лечении пациентов с сочетанием подтипов розацеа: сравнительные данные

А. Л. Родина¹, Ю. И. Матушевская², Г. В. Софинская³

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

²ГБУЗ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», Москва

³АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

РЕЗЮМЕ

Фототехнологии занимают ведущие позиции в лечении пациентов с розацеа. Наиболее эффективными технологиями являются лазерные: импульсный лазер на красителях (585нм, 595нм) и неодимовый лазер (1064нм), однако вопросы сравнительного анализа, в том числе у пациентов с сочетанием подтипов розацеа требуют дальнейшего изучения.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 64 пациента с диагностированной розацеа с сочетанием подтипов: эритематозно-телеангиэктатический и папуло-пустулезный. Среди них 48 (75%) лиц женского пола и 16 (25%) – мужского. Возраст пациентов варьировал в широких пределах: от 31 года до 57 лет, средний возраст составил 39,2±4,6 лет. Длительность заболевания в среднем составила 5,1±2,3 года. В зависимости от проводимой терапии пациенты были распределены в 2 группы: 1 группа получали лечение неодимовым лазером, 2 группа – проводилось лечение импульсным лазером на красителях.

Результаты исследования. Совокупная оценка с учетом клинических методов исследования с достаточной степенью достоверности выявила преимущества неодимового лазера над импульсным лазером на красителях вне зависимости от клинической картины розацеа, что подтверждалось динамикой индексов IGA/PGA: редукция в 1 группе составила 79,5%/66,7%, во 2 группе – 63,2%/51,3% соответственно. Эти данные подтвержались динамикой индекса ДИКЖ – 81,7% и 61,6% соответственно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, папуло-пустулезный подтип, фототехнологии, неодимовый лазер, импульсный лазер на красителях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Laser technologies in the treatment of patients with a combination of rosacea subtypes: comparative data

A. L. Rodina¹, Yu. I. Matushevskaya², G. V. Sofinskaya³

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

²Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary, Moscow, Russia

³Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

SUMMARY

Phototechnologies occupy a leading position in the treatment of patients with rosacea. The most effective technologies are laser: pulsed dye laser (585nm, 595nm) and neodymium laser (1064nm), however, issues of comparative analysis, including in patients with a combination of rosacea subtypes, require further study.

Material and methods. We observed 64 patients with diagnosed rosacea with a combination of subtypes: erythematotelangiectatic and papulopustular. Among them, 48 (75%) were female and 16 (25%) were male. The age of the patients varied widely: from 31 to 57 years, the average age was 39.2±4.6 years. The average duration of the disease was 5.1±2.3 years. Depending on the therapy, patients were divided into 2 groups: group 1 received treatment with a neodymium laser, group 2 – treatment with a pulsed dye laser.

Research results. A cumulative assessment taking into account clinical research methods with a sufficient degree of reliability revealed the advantages of a neodymium laser over a pulsed dye laser, regardless of the clinical picture of rosacea, which was confirmed by the dynamics of the IGA/PGA indices: reduction in group 1 was 79.5%/66.7%, in group 2 – 63.2%/51.3%, respectively. These data were confirmed by the dynamics of the DIQI index – 81.7% and 61.6%, respectively.

KEY WORDS: rosacea, erythematotelangiectatic subtype, papulopustular subtype, phototechnology, neodymium laser, pulsed dye laser.

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

Актуальность проблемы

Розацеа – хронический иммуноассоциированный воспалительный дерматоз, характеризующийся центрофациальной эритемой, воспалительными элементами (папулами и пустулами), реже фиматозными изменениями и глазными симптомами [1]. В России по данным исследования RISE study заболеваемость отмечается в пределах 5% [2].

Основным в развитии дерматоза является генетически детерминированная иммунная реактивность кожи. У пациентов с розацеа имеются аномальные уровни различных

протеинов, которые под действием триггерных факторов активируют воспалительные механизмы и вызывают сосудистые реакции [3, 4].

У большинства больных розацеа наблюдается снижение качества жизни с разной степенью нарушений психоэмоционально статуса, а также депрессивно – тревожные тенденции [5]. Пациенты отмечают чувство неуверенности в себе, снижение настроения, эмоциональную лабильность, подавленность, плаксивость, раздражительность, «избегающее поведение», сложности в межличностном общении [6].

В ряде случаев может отмечаться аггравация и пациенты предъявляют жалобы, носящие преувеличенный характер, не соответствующий истинной клинической картине [7]. Поэтому улучшение качества жизни, являясь основной целью терапии, должно учитываться при оценке эффективности терапии.

В развитии розацеа важную роль играет генетическая предрасположенность, нарушение нейро-иммунной регуляции сосудистого компонента и воспаление [8, 9, 10], что обосновывает назначение при данной патологии наряду с лекарственной терапией методов физиотерапии. Фототехнологии занимают ведущие позиции в лечении пациентов с розацеа. Наиболее эффективными технологиями являются лазерные: импульсный лазер на красителях (585нм, 595нм) и неодимовый лазер (1064нм) [1, 11], однако вопросы сравнительного анализа, в том числе у пациентов с сочетанием подтипов розацеа требуют дальнейшего изучения.

Материал и методы

Критерии включения в данное исследование: возраст пациентов от 18 до 75 лет; I–III фототип кожи в соответствии с классификацией Фитцпатрика; больные с достоверно установленным диагнозом розацеа сочетание телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов; высокая комплаентность.

Под наблюдением находилось 64 пациента с диагностированной розацеа с сочетанием подтипов: эритематозно-телеангиэктатический и папуло-пустулезный. Среди них 48 (75%) лиц женского пола и 16 (25%) – мужского. Возраст пациентов варьировал в широких пределах: от 31 года до 57 лет, средний возраст составил $39,2 \pm 4,6$ лет. Длительность заболевания в среднем составила $5,1 \pm 2,3$ года. В зависимости от проводимой терапии пациенты были распределены в 2 группы.

В 1 группе (n=37) проводилась лазерная терапия, использовались следующие параметры Nd: YAG (1064нм): мощность – 90–110 Дж, плотность энергии – 13–14 Дж/см², длительность импульса – 5–12 мс, размер пятна – 2–5 мм. На курс 4 процедуры с интервалом 2 недели. Во 2 группе (n=27) использовался импульсный

лазер на красителях (595нм), применялись следующие параметры: 90–110 Дж, плотность энергии: 10–15 Дж/см², длительность импульса – 3–8 мс, размер пятна – 2–5 мм. На курс 4 процедуры с интервалом 2 недели. Все пациенты использовали фотозащитные средства с SPF 30 и специализированную косметику, включающую средства для очищения и увлажняющий крем.

Общая эффективность терапии во всех группах оценивалась с помощью адаптированной шкалы IGA (Investigators Global Assessment) и PGA (Patient Global Assessment) для каждого признака и общий (по всем признакам) до и после терапии. Данный параметр позволяет оценить степень выраженности (тяжести) клинического признака на конкретный временной момент без учёта изначальных симптомов. С помощью модифицированной IGA/PGA проводилась оценка выраженности симптома по пятибалльной шкале: 0 баллов – чистая кожа, 5 баллов – тяжелая степень тяжести. Оценивались следующие клинические симптомы: эритема, папулы, пустулы, телеангиэктазии, отек, жжение (покалывание), повышенная чувствительность кожи. Качество жизни оценивалось с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ): максимальное значение – 30 баллов, минимальное – 0 баллов.

Базы данных, полученных в ходе исследования, формировались с помощью электронных таблиц Excel MS Office Excel 2010, статистическая обработка проводилась с использованием статистической программы Statistica 10.

Результаты исследования

После терапии в 1 группе индекс IGA снизился на 79,5% (с $3,9 \pm 0,5$ балла до $0,8 \pm 0,3$ балла, $p < 0,01$), PGA – на 66,7% (с $4,2 \pm 0,3$ до $1,4 \pm 0,2$ балла $p < 0,01$) (рис. 1). Таким образом, по оценке врача и пациента применение неодимового лазера является более эффективным методом по сравнению с импульсным лазером на красителях.

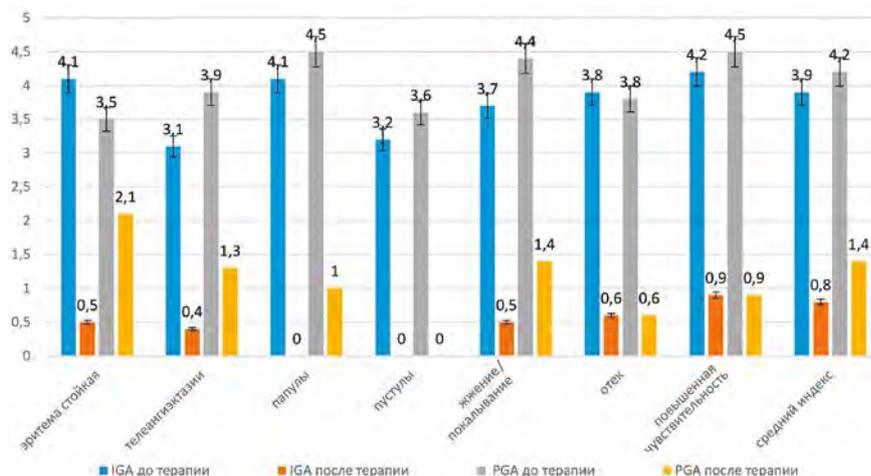


Рисунок 1. Сравнительные данные составляющих индекса IGA/PGA у больных розацеа в 1 группе.

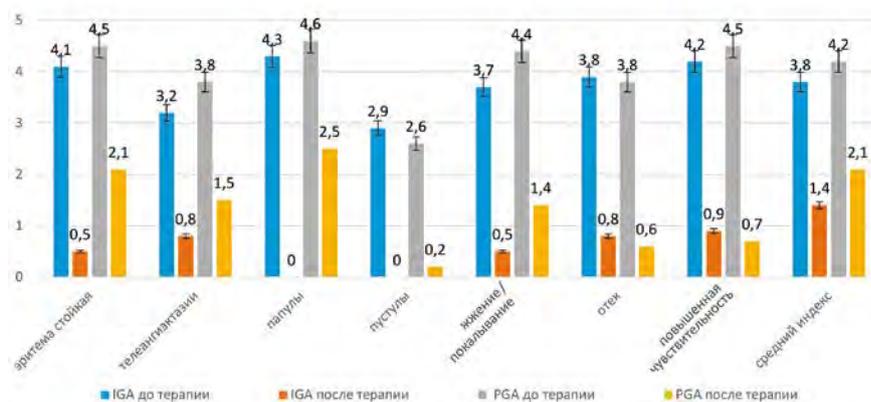


Рисунок 2. Сравнительные данные составляющих индекса IGA/PGA у больных розацеа в 2 группе.

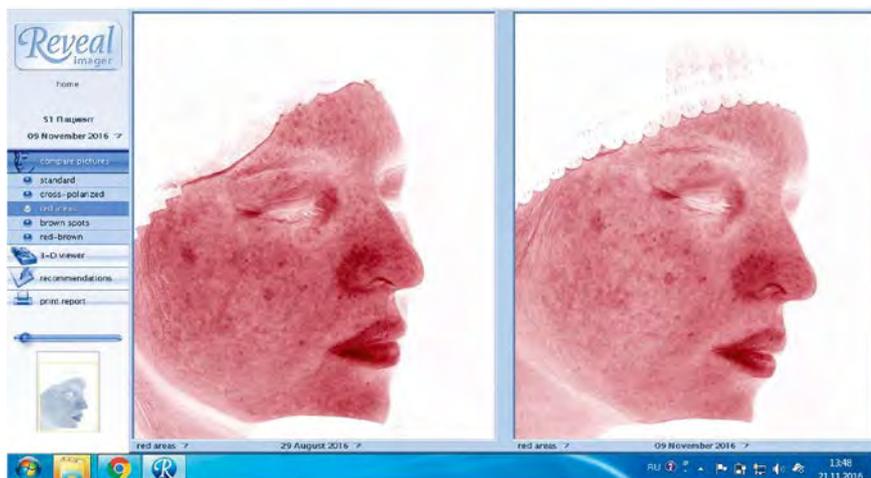


Рисунок 3. Пример эффективности импульсного лазера на красителях.



Рисунок 4. Пример эффективности неодимового лазера.

После терапии во 2 группе индекс IGA снизился на 63,2% (с $3,8 \pm 0,5$ балла до $1,4 \pm 0,6$ балла, $p < 0,01$), PGA – на 51,3% (с $4,2 \pm 0,1$ до $2,1 \pm 0,5$ балла $p < 0,01$) (рис. 2). Таким образом, по оценке врача и пациента применение импульсного лазера на красителях является эффективным методом, но по эффективности терапия ИЛК уступает терапии неодимовым лазером.

По данным динамики индекса ДИКЖ также было выявлено преимущество: после терапии в 1 группе, где индекс ДИКЖ снизился на 81,7% (с $14,2 \pm 3,7$ балла до $2,6 \pm 1,1$ балла, $p < 0,01$), во 2 группе индекс снизился – на 61,6% (с $15,1 \pm 4,3$ до $5,8 \pm 1,2$ балла $p < 0,01$). Таким образом, по оценке врача и пациента применение неодимового лазера является более эффективным методом по сравнению с импульсным лазером на красителях.

Выводы

Совокупная оценка с учетом клинических методов исследования с достаточной степенью достоверности выявила преимущества неодимового лазера над импульсным лазером на красителях вне зависимости от клинической картины индексов IGA/PGA: редукция в 1 группе составила 79,5%/66,7%, во 2 группе – 63,2%/51,3% соответственно. Эти данные подтверждались динамикой индекса ДИКЖ – 81,7% и 61,6% соответственно.

Список литературы / References

1. Акне и розацеа. Под редакцией Кругловой Л. С. ГЭОТАР-Медиа. 2021. 207с. Acne and rosacea. Edited by Kruglova L. S. GEOTAR-Media. 2021. 207 p. (In Russ.).
2. Tan J., Schofer H., Araviškaia E., et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – the RISE study. J EADV, 2015.-ec335621.
3. Two A.M., Wu W., Gallo R.L., Hata T.R. Rosacea: Part I: introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015;72(5):749–758.
4. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6): S15–S26.
5. Reinholz M., Tietze J.K., Kilian K., et al. Rosacea – S1 guideline. J Dtsch Dermatol Ges. 2013;11(8):768–780.
6. Su D., Drummond P.D. Blushing propensity and psychological distress in people with rosacea. Clin Psychol Psychother. 2012; 19:488–495.
7. Hallou B., Cribier B., Frey M., et al. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31: 163–168.
8. Агафонова Е. В., Круглова Л. С., Аваргумян М. А. Генетические маркеры розацеа. Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 4. С. 137–145. Agafonova E. V., Kruglova L. S., Avagumyan M. A. Genetic markers of rosacea. Bulletin of new medical technologies. 2018. T. 25, No. 4. P. 137–145. (In Russ.).
9. Егорова О. А., Агафонова Е. В., Круглова Л. С. Коморбидность при розацеа. Госпитальная медицина: наука и практика. 2018. Т. 1 (№ 1). С. 23–29. Egorova O. A., Agafonova E. V., Kruglova L. S. Comorbidity with rosacea. Hospital medicine: science and practice. 2018. T. 1 (No. 1). P. 23–29. (In Russ.).
10. Holmes A.D., Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. Exp Dermatol. 2017; 26: 659–667.
11. Агафонова Е. В., Круглова Л. С., Софинская Г. В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. Физиотерапевт. 2018. № 4. С. 23–33. Agafonova E. V., Kruglova L. S., Sofinskaya G. V. Rosacea: current issues of therapy using physical factors. Physiotherapist. 2018. No. 4. P. 23–33. (In Russ.).

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Родина Александра Леонидовна, аспирант 1 года кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: al.rodina@bk.ru. ORCID: 0000-0002-3429-6693

Матушевская Юлия Игоревна, к.м.н., главный врач². E-mail: yuliya-matushevskaya@yandex.ru. ORCID 0000-0001-5995-6689

Софинская Галина Викторовна, к.м.н., врач косметолог³. ORCID 0000-0002-3190-7460

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

²ГБУЗ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», Москва

³АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

Автор для переписки: Родина Александра Леонидовна. E-mail: al.rodina@bk.ru

About authors

Rodina Alexandra L., 1st year graduate student of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: al.rodina@bk.ru.

Matushevskaya Yulia I., PhD Med, chief physician². E-mail: yuliya-matushevskaya@yandex.ru. ORCID 0000-0001-5995-6689

Sofinskaya Galina V., PhD Med, cosmetologist³. ORCID 0000-0002-3190-7460

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

²Lyubertsky Dermatovenereologic Dispensary, Moscow, Russia

³Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

Corresponding author: Rodina Alexandra L. E-mail: al.rodina@bk.ru

Для цитирования: Родина А. Л., Матушевская Ю. И., Софинская Г. В. Лазерные технологии в лечении пациентов с сочетанием подтипов розацеа: сравнительные данные. Медицинский алфавит. 2024; (9): 80–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-80-82>

For citation: Rodina A. L., Matushevskaya Yu. I., Sofinskaya G. V. Laser technologies in the treatment of patients with a combination of rosacea subtypes: comparative data. Medical alphabet. 2024; (9): 80–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-80-82>

Осложнения после липосакции: современное состояние проблемы (обзор литературы)

Л. А. Майтесян

Центр пластической хирургии «Эталон», Москва

РЕЗЮМЕ

Разнообразие методик коррекции формы тела, имеющих в основе липосакцию и применяемых в настоящее время в пластической хирургии, во многом обусловлено стремлением достичь возможно большего косметического эффекта и, при этом, минимизировать возможные негативные последствия инвазивного вмешательства. Выбор конкретного метода зависит от целого ряда факторов, среди которых можно выделить согласованный с пациентом план лечения, индивидуальные особенности организма оперируемого, наличие или отсутствие медицинских противопоказаний к применению тех или иных методик, квалификационные особенности персонала, уровень материального оснащения операционного блока. Липосакция – это аспирация жира из подкожной клетчатки. Она может применяться для эстетической липопластики или сочетаться с хирургией по коррекции контуров тела. Статья носит обзорный характер и содержит современные данные о медицинских эффектах липосакции, методиках VASER (Vibration Amplification of Sound Energy at Resonance) и PAL (Power Assisted Liposuction), возможных осложнениях после липосакции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: липосакция, медицинские эффекты липосакции, осложнения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Complications after liposuction: current state of the problem (literature review)

L. A. Maytesyan

Plastic Surgery Center "Etalon", Moscow, Russia

SUMMARY

The variety of body shape correction techniques based on liposuction and currently used in plastic surgery is largely due to the desire to achieve the greatest possible cosmetic effect and, at the same time, minimize the possible negative consequences of invasive intervention. The choice of a specific method depends on a number of factors, among which are the treatment plan agreed with the patient, the individual characteristics of the patient being operated on, the presence or absence of medical contraindications to the use of certain techniques, the qualifications of the personnel, the level of material equipment of the operating unit. Liposuction is the aspiration of fat from subcutaneous tissue. It can be used for aesthetic lipoplasty or combined with body contouring surgery. The article is of a review nature and contains modern data on the medical effects of liposuction, VASER (Vibration Amplification of Sound Energy at Resonance) and PAL (Power Assisted Liposuction) techniques, and possible complications after liposuction.

KEYWORDS: liposuction, medical effects of liposuction, complications.

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

Разнообразие методик коррекции формы тела, имеющих в основе липосакцию и применяемых в настоящее время в пластической хирургии, во многом обусловлено стремлением достичь возможно большего косметического эффекта и, при этом, минимизировать возможные негативные последствия инвазивного вмешательства. Выбор конкретного метода зависит от целого ряда факторов, среди которых можно выделить согласованный с пациентом план лечения, индивидуальные особенности организма оперируемого, наличие или отсутствие медицинских противопоказаний к применению тех или иных методик, квалификационные особенности персонала, уровень материального оснащения операционного блока.

Липосакция – это аспирация жира из подкожной клетчатки. Она может применяться для эстетической липопластики или сочетаться с хирургией по коррекции контуров тела. Эстетическая липопластика в принятой терминологии называется липэктомией с аспирацией (SAL-Suction-assisted lipectomy). В качестве хирургического инструмента используют канюлю с тупым наконечником, ассоциированную с высоковакуумным насосом. Это слепая инвазивная техника, при которой энергия механического

воздействия разрушает подкожную клетчатку с последующим аспирацией эмульсии, т.е. это вакуумная аспирация под высоким давлением и удаление жира через боковые отверстия в полый канюле.

Метод SAL распространился по миру из Европы и завоевал признание в 80-х годах прошлого века [1]. SAL неоднократно рассматривалась как наиболее распространенная эстетическая процедура, выполняемая пластическими хирургами [2]. Липосакция помогает бороться с липодистрофией, характеризующейся специфическими для пола деформирующими скоплениями жира. Мужчины, как правило, стремятся к уменьшению гинекомастии, бокового и центрального абдоминального жира. Наиболее частые запросы женщин сводятся к коррекции контуров груди, шеи, живота, бедер.

Ряд исследователей отмечает положительное системное воздействие липосакции, проводимых в больших объемах. Прежде всего это положительное влияние на динамику сердечно-сосудистых факторов риска, протекание диабета и потребности в инсулине [3, 4, 5, 6]. Итальянские исследователи проспективно изучили медицинские эффекты липосакции больших объемов (LVL–Large-Volume

Liposuction) у 30 пациентов с ожирением (ИМТ от 30 до 45) и 30 пациентов без ожирения (моложе 26 лет) [6]. Их данные показали, что удаление 2–3 литров жира безопасно и приводит к восстановлению инсулинорезистентности и снижению уровня воспалительных маркеров [3]. Эти положительные сдвиги могут быть обусловлены снижением в адипоцитах уровня адипокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, и увеличением выработки противовоспалительного адипонектина и интерлейкина-10. Описанные результаты подтолкнули авторов соответствующих исследований предположить, что существует возможность включения пластической хирургии в комплексную программу изменения образа жизни людей с ожирением как для коррекции фигуры, так и для целей общего оздоровления.

Очевидно, что обойти значительную часть вероятных ограничений, обеспечивающих максимальный положительный эффект операции, возможно при использовании наименее травматичных и стрессогенных методик. К таковым безусловно можно отнести VASER (Vibration Amplification of Sound Energy at Resonance) и PAL (Power Assisted Liposuction). Методологически VASER (в смысле- в переводе- радиочастотная липосакция) основывается на разрушении жировой ткани с помощью манипулятора с высокочастотным аппликатором. Исполнительный манипулятор PAL работает на меньшей частоте и действует за счет механической вибрации, но его назначение все то же: разрушение структуры подкожного жирового слоя с последующей аспирацией. Более того, сочетание указанных методов позволяет достичь таких амбициозных целей, как одноэтапное липоскульптурирование.

Несмотря на то, что использование инновационных, с точки зрения технологии, лечебных подходов позволяет достичь лучших и более предсказуемых результатов операции, полностью исключить развитие осложнений восстановительного периода пока не удастся. В регулярных публикациях обсуждаются как системные осложнения, так и частные, присущие преимущественно отдельным методикам.

Среди исследований, касающихся липосакции как отдельной процедуры, работа, предоставленная Wu *et al.* в 2020 году [4], показала уровень смертности в 0,01 % примерно у 26000 пациентов. В другом обзоре, проведенном Halk *et al.* в 2019 году [8], было отмечено 0,55 случаев смерти на 1000 процедур. При анализе исходов операций липосакции в сочетании с абдоминопластикой, два обсервационных исследования в 2018 году [9,10] показали 0,01 % смертей у 1000 и 0,06 % у 9638 пациентов соответственно. В статьях, опубликованных Montrieff *et al.* [11] и Wu *et al.* [4], показано, что венозная тромбоземболия (ВТЭ) является основной причиной смерти после комбинированной или изолированной липосакции, и констатируется в 21 % случаев послеоперационных смертей [11]. При проведении процедуры липосакции в сочетании с другими методами средняя вероятность ВТЭ составила 0,56%, цифры варьировали от 0,2 % у 1406 пациентов, выявленных Xia *et al.* [12], и 0,46 % у 9638 пациентов, оцененных Vieira *et al.* [13], до 1,50 % пациентов, перенесших абдоминопластику

с липосакцией по Sozer *et al.* [14]. Что касается липосакции как отдельной процедуры, то число пациентов с ВТЭ в пять раз ниже, 0,06%, как указано Kaoutzanis *et al.* [15], у 31010 пациентов, из которых 37,1 % подверглись только липосакции и 62,9% в сочетании с другими процедурами.

В проспективном исследовании 30 пациентов после хирургической липосакции, проведенном Campos *et al.* [16], наблюдалось снижение уровня гемоглобина (Hb) от 2 до 6 г/дл, в среднем на 3,01 г/дл, что соответствует 22,16% от предоперационного уровня. Такое снижение имело клинические проявления: 15 пациентов жаловались на головокружение, одышку, тахикардию и ортостатическую гипотензию. В дополнение к этому исследованию Vendramin *et al.* [17] наблюдали уровень гемоглобина у 16 пациентов в конце операции и при выписке из больницы со значениями 10,4 г/дл и 8,92 г/дл соответственно. Процент снижения уровня гемоглобина между началом и концом операции составил в среднем 19,7%, и ни в одном из наблюдаемых случаев пациентам не потребовалось переливание крови в послеоперационном периоде.

Любые хирургические вмешательства могут сопровождаться вторичными инфекционными осложнениями. Restifo [18] отмечал таковые у 13 из 304 пациентов (4,27%), которые сочетали абдоминопластику с липосакцией. Sozer *et al.* [9] и Vieira *et al.* [10] также проанализировали две связанные процедуры и описали 1,5 % инфекций в месте хирургического вмешательства при 1000 процедурах и 1,83 % у 9638 пациентов, соответственно. Kaoutzanis *et al.* [15] оценили опыт лечения 19520 пациентов: только у 0,7% были эти осложнения. Что касается изолированной липосакции, то обзор литературы, проведенный Al Dujaili Z. *et al.* [19] указывает на значения, которые варьируют от 0,34% до 0,6% примерно при 15 тысячах процедур. В дополнение к этому исследованию Kaoutzanis *et al.* [15] сравнили липосакцию с липоабдоминопластикой и сообщили о частоте инфицирования 0,1 % при 11490 и 0,7 % при 19520 процедурах; наконец, Xia *et al.* [12] в 2019 году объединили результаты лечения хирургической раневой инфекции, расхождения раневых покровов и некроза жира, обнаружив частоту 5,6 % у 14,61 пациента.

Несколько чаще течение послеоперационного периода осложняет развитие серомы. По данным Vieira *et al.* [10], у 3,6 % из 9638 пациентов это осложнение возникло при проведении липоабдоминопластики, тогда как Restifo [18] выявил у 14,38 % из 723 пациентов, перенесших абдоминопластику, ассоциированную с липэктомией. Исследование Sozer *et al.* [9] при операциях абдоминопластики с круговой липосакцией выявило это осложнение у 190 из 1000 пациентов. Мета-анализ, проведенный Xia *et al.* [12], показал наличие серомы у 4,1 % из 14000 пациентов, перенесших липоабдоминопластику. В обзоре Wu *et al.* [7] наблюдалась 2%-ная распространенность серомы при липосакции; в когорте Husain *et al.* [20], включавшей 50 пациентов, был сделан вывод о 10%-ной частоте появления серомы у пациентов, перенесших липосакцию. Gould *et al.* в 2018 году [21] на материале 619 липоабдоминопластик отмечали появление в 2,16% случаев сером при процедурах с использованием дренажа и 9,17% случаев при отсутствии дренажа во время операции.

Гиперпигментация в послеоперационной зоне не приводит к каким-либо функциональным нарушениям, но ее все же следует относить к осложнениям.

Так в обзоре Al Dujaili Z. *et al.* [19] отмечено 0,02% случаев связанных жалоб примерно у 15 000 пациентов, перенесших липосакцию в качестве однократной процедуры. В проспективном исследовании Massignan [22] липосакция методом VASER, была выполнена 76 пациентам. У двух (2,67%) из них отмечали гиперпигментацию.

Неправильность послеоперационного контура является наиболее распространенным осложнением липосакции [7]. До 9% пациентов могут сообщать о вдавлениях или возвышениях мягких тканей, кожных метелках, складках или морщинах. Соответственно, Husain *et al.* [20] считают, что наиболее распространенным осложнением является именно неправильный контур, наблюдаемый у 12% из 50 пациентов, перенесших липосакцию с использованием «шестипакетного» дизайна живота. В работе Al Dujaili Z. *et al.* [19] не указано количество пациентов с этим осложнением; однако в ней содержатся данные о том, что неровности поверхности, такие как впадины или волнистости кожи, могут быть вызваны чрезмерной липосакцией, поверхностным отсасыванием, ранее существовавшими спаечными процессами, избыточной кожей или неадекватным сжатием. Пациенты с уже существующим целлюлитом, плохой эластичностью кожи и рубцами чаще имеют неровности поверхности. Профилактические меры включают ограничение максимального разрежения на 250–400 мм рт.ст. и аспирацию поверхностного слоя под низким давлением [18].

Развитие послеоперационной гематомы достаточно часто сопровождает операцию липосакции и ее комбинации. В исследовании Kaoutzanis *et al.* [15] с участием 31 000 пациентов, при сравнении результатов одиночных липосакций и комбинированных процедур, развитие гематом отмечено в 0,15% при 11 490 операциях и в 0,60% при 19 520 операциях соответственно. Гематома как осложнение липоабдоминопластики была описана Sozer *et al.* [15], Vieira *et al.* [16] и Xia *et al.* [9,10,12], в 0,40% случаев на 1000, 0,90% на 1500 и 0,8% на 14000 процедур. Кроме того, в работе Weissler *et al.*, [23], со 120 пациентами, разделенными на две равные группы, вероятность образования синяков составляла 2,3/10 среди пациентов, которые не использовали инфльтрацию транексамовой кислотой во время процедуры, и 1,6/10 у пациентов, у которых была инфльтрация, демонстрируя статистически значимую разницу. В обзоре литературы, проведенном Montrief *et al.* [11], $\int \nu \text{tx} \text{ty} \text{f}$ вариабельность распространенности этого осложнения при липоабдоминопластике от 3 до 15%.

Помимо перечисленных позиций необходимо упомянуть об осложнениях, могущих сопровождать любое хирургическое вмешательство. Так Bertheuil *et al.* [24] указали, что в ходе 25 процедур липолифтинга было зафиксировано 10 случаев расхождения хирургических ран и два случая жирового некроза. В исследовании, проведенном Restifo [18], получили оценку результаты 304 липэктомий Субскарпа, и было выявлено около 5% случаев жирового некроза. В обзорной статье Montrief *et al.* [11] указано, что перфорация внутренних органов является второй

по частоте причиной смертности после липосакции, при этом наиболее распространенным местом является перфорация подвздошной кишки, за которой следуют перфорация тощей кишки, селезенки, слепой кишки, поперечной ободочной кишки и сигмовидной кишки. Важно подчеркнуть, что факторами риска развития висцеральной перфорации во время липосакции являются: патологическое ожирение, рубцы от предыдущих операций и грыжи брюшной стенки.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, мы обнаружили доказательства того, что липосакция как изолированная процедура, как правило, демонстрирует меньшую вероятность осложнений по сравнению с процедурами в сочетании абдоминопластикой или липоскульптурой. Кроме того, наиболее частые осложнения, такие как гематомы, серомы, нарушения контура, диспигментация, имеют менее серьезные последствия для пациентов. С другой стороны, более серьезные осложнения, требующие госпитализации для лечения, например ВТЭ, перфорация внутренних органов и послеоперационная инфекция, встречаются реже.

Обзоры результатов лечения, приведенные в нашей работе и посвященные статистике ранних осложнений почти за 10 лет, показали приблизительно сравнимые результаты. Это говорит о том, что за десятилетие существенных изменений в структуре осложнений при липосакции не произошло, несмотря на совершенствование теоретического и инструментального базиса пластической хирургии. Но необходимо учитывать и то, что не все факторы безопасности липосакции были рассмотрены, например, тип используемой анестезии, немедленное послеоперационное наблюдение многопрофильной командой, идеальный состав увлажняющего раствора, время до начала липосакции, подробные сведения о методах, таких как точный тип канюли, глубина и расположение зон липосакции на теле, а также критерии отбора пациентов. Кроме того, метаанализ вряд ли возможен из-за неоднородности исследований. И все же можно отметить, что липосакция – безопасная процедура и как отдельная операция имеет более низкий уровень осложнений, чем при сочетании с другими процедурами, такими как липоабдоминопластика и пересадка жировой ткани. Широкий спектр методов аспирации подкожно-жировой клетчатки позволяет составить оптимальный индивидуальный план лечения с учетом правильных показаний. Тщательная подготовка хирурга и глубокие знания о возможных осложнениях необходимы, поскольку неверно было бы недооценивать сложность этой процедуры. Все изложенное служит достаточным основанием для дальнейшего изучения этого раздела пластической хирургии с целью повышения эффективности лечения и нивелирования возможных осложнений на основе мультидисциплинарного подхода к проблеме.

Список литературы / References

1. Illouz YG. Body contouring by lipolysis: A 5-year experience with over 3000 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1983;72: 591–602.
2. ASAPS American Society for Aesthetic Plastic Surgeons. 2006 National Plastic Surgery Statistics. www.surgery.org/press/statistic-2006.php. Accessed 28 December 2007.
3. Esposito K, Giugliano G, Scuderi N, Giugliano D. Role of adipokines in the obesity-inflammation relationship: The effect of fat removal. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:1048–1055.

4. Giese SY, Bulan EJ, Commons GW, Spear SL, Yanovski JA. Improvements in cardiovascular risk profile with large-volume liposuction: A pilot study. *Plast Reconstr Surg.* 2008;108:510–519.
5. Hardy KJ, Gill GV, Bryson JR. Severe insulin-induced lipo-hypertrophy successfully treated by Liposuction. *Diabetes Care.* 1993;16:929–930.
6. Giugliano G, Nicoletti G, Grella E, et al. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women. *Brit. J. Plast Surg.* 2004;57: 190–194.
7. Wu S, Coombs DM, Gurunian R. Liposuction: Concepts, safety, and techniques in body-contouring surgery. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(6):367–75.
8. Halk AB, Habbema L, Genders RE, Hanke CW. Safety Studies in the Field of Liposuction: A Systematic Review. *Dermatol Surg.* 2019;45(2):171–82.
9. Sozer SO, Basaran K, Alim H. Abdominoplasty with Circumferential Liposuction: A Review of 1000 Consecutive Cases. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(4):891–901.
10. Vieira BL, Chow I, Sinno S, Dorfman RG, Hanwright P, Gutowski KA. Is There a Limit? A Risk Assessment Model of Liposuction and Lipoaspirate Volume on Complications in Abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(4):892–901.
11. Montrieff T, Bornstein K, Ramzy M, Koyfman A, Long BJ. Plastic Surgery Complications: A Review for Emergency Clinicians. *West J Emerg Med.* 2020;21(6):179–89.
12. Xia Y, Zhao J, Cao DS. Safety of Lipoabdominoplasty Versus Abdominoplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthet Plast Surg.* 2019;43(1):167–74.
13. Vieira BL, Chow I, Sinno S, Dorfman RG, Hanwright P, Gutowski KA. Is There a Limit? A Risk Assessment Model of Liposuction and Lipoaspirate Volume on Complications in Abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(4):892–901.
14. Sozer SO, Basaran K, Alim H. Abdominoplasty with Circumferential Liposuction: A Review of 1000 Consecutive Cases. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(4):891–901.
15. Kaoutzianis C, Gupta V, Winocour J, Layliev J, Ramirez R, Grotting JC, et al. Cosmetic Liposuction: Preoperative Risk Factors, Major Complication Rates, and Safety of Combined Procedures. *Aesthet Surg J.* 2017;37(6):680–94.
16. Campos R, Soley N, Campos B. Patient safety: changes in hemoglobin and serum iron after liposuction and/or abdominoplasty. *Rev Bras Cir Plást.* 2018;33(4):511–7.
17. Vendramin SF, Ferreira DR, Carrera MG. Clinical and laboratory recovery of patients undergoing body liposuction associated with lipoabdominoplasty. *Rev Bras Cir Plást.* 2019;34(4):468–76.
18. Restifo RJ. Sub-Scarpa's Lipectomy in Abdominoplasty: An Analysis of Risks and Rewards in 723 Consecutive Patients. *Aesthet Surg J.* 2019;39(9):966–76.
19. Al Dujaili Z, Karcher C, Henry M, Sadick N. Fat reduction: Complications and management. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):197–205. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.07.026
20. Husain TM, Salgado CJ, Mundra LS, Perez C, AlQattan HT, Bustillo E, et al. Abdominal Etching: Surgical Technique and Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(4):1051–60.
21. Gould DJ, Macias LH, Saeg F, Dauwe P, Hammoudeh Z, Grant Stevens W. Seroma Rates Are Not Increased When Combining Liposuction With Progressive Tension Suture Abdominoplasty: A Retrospective Cohort Study of 619 Patients. *Aesthet Surg J.* 2018;38(7):763–9.
22. Massignan F. Evaluation of the safety of VASERTM in liposuction surgery to improve body contour. *Rev Bras Cir Plást.* 2019;34(4):458–67.
23. Weissler JM, Banuelos J, Molinar VE, Tran NV. Local Infiltration of Tranexamic Acid (TXA) in Liposuction: A Single-Surgeon Outcomes Analysis and Considerations for Minimizing Postoperative Donor Site Ecchymosis. *Aesthet Surg J.* 2021;41(7): NP820–8.
24. Bertheuil N, Chaput B, De Runz A, Girard P, Carloni R, Watier E. The Lipo-Body Lift: A New Circumferential Body-Contouring Technique Useful after Bariatric Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(1):38e–49e.
25. Almutairi K, Gusenoff JA, Rubin JP. Body Contouring. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(3):586e–602e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002140.

Статья поступила / Received 30.03.24
 Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
 Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторе

Майтесян Лусине Андраниковна, врач пластический хирург.
 ORCID: 0009-0000-6084-5302

Центр пластической хирургии «Эталон», Москва

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

Для цитирования: Майтесян Л. А. Осложнения после липосакции: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Медицинский алфавит.* 2024; (9): 83–86. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-83-86>

About author

Maifesyana Lusine A., plastic surgeon. ORCID: 0009-0000-6084-5302

Plastic Surgery Center "Etalon", Moscow, Russia

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

For citation: Maifesyana L. A. Complications after liposuction: current state of the problem (literature review). *Medical alphabet.* 2024; (9): 83–86. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-83-86>



Эффективность и безопасность нитевой имплантологии в отдаленный период времени: данные патоморфологического исследования

Д. Н. Серов¹, М. С. Круглова²

¹Центр медицинской косметологии ООО «Эстетика Групп», г. Химки

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

РЕЗЮМЕ

Эволюция методов, используемых в эстетической медицине, включает переход к менее инвазивным процедурам, обладающим высокой безопасностью и минимальным периодом реабилитации. Именно поэтому многочисленные неинвазивные методы коррекции инволютивных изменений кожи лица (нитевой лифтинг, аппаратные методики) изучаются на предмет эффективности и безопасности в течение последних десятилетий. Такие методики позволяют улучшить результаты лечения и избежать или отложить по времени проведение хирургического вмешательства. **Материал и методы.** В работе проводилось патоморфологическое изучение материала, взятого при помощи биопсии в местах имплантации нитей и окружающих тканях (отступ 1 см) (Nano spring, Excellence Visage, Excellence Visage HA) в сроки 12 месяцев после проведения нитевой лифтинга. Из готовых парафиновых блоков изготавливали парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали: гематоксилином – эозином; по методу Вейгерта-Ван Гизона; окраска Sirius Red. Используя микроскоп с цифровой фото насадкой Sony, разрешением 12 мегапикселей из каждого гистологического препарата было получено по пять фотографий.

Результаты исследования. В результате патоморфологического исследования лоскута кожи и подкожно-жировой клетчатки с синтетической нитью в жировой ткани было выявлено, что по периферии, изучаемого материала отмечается умеренное хроническое воспаление (гигантские клетки по типу клеток инородных тел, лимфоциты, фибробласты) и слабый фиброз, а также преобладание коллагена I типа в коже, а подкожной жировой клетчатке преобладал коллаген III типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: имплантированные нити, гистологическое исследование, коллагеновые волокна, эластические волокна, отдаленные результаты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency and safety of thread implantology in the long term: data from a pathomorphological study

D. N. Serov¹, M. S. Kruglova²

¹Centre for Medical Cosmetology of 'Aesthetics Group' Co., Khimki, Russia

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

SUMMARY

The evolution of methods used in aesthetic medicine includes a transition to less invasive procedures with high safety and minimal recovery time. That is why numerous non-invasive methods for correcting involutive changes in facial skin (thread lifting, hardware techniques) have been studied for effectiveness and safety over the past decades. Such techniques can improve treatment results and avoid or delay surgical intervention.

Material and methods. The work involved a pathomorphological study of material taken by biopsy at the sites of thread implantation and surrounding tissues (1 cm indentation) (Nano spring, Excellence Visage, Excellence Visage HA) within 12 months after thread lifting. Paraffin sections with a thickness of 5–7 microns were made from ready-made paraffin blocks and stained with: hematoxylin – eosin; according to the Weigert-Van Gieson method; Sirius Red paint. Using a microscope with a Sony digital photo attachment with a resolution of 12 megapixels, five photographs were taken from each histological specimen.

Research results. As a result of a pathomorphological study of a flap of skin and subcutaneous fat with a synthetic thread in the adipose tissue, it was revealed that along the periphery of the studied material there was moderate chronic inflammation (giant cells of the type of foreign body cells, lymphocytes, fibroblasts) and weak fibrosis, as well as a predominance type I collagen in the skin, and type III collagen predominated in subcutaneous fat tissue.

KEYWORDS: implanted threads, histological examination, collagen fibers, elastic fibers, long-term results.

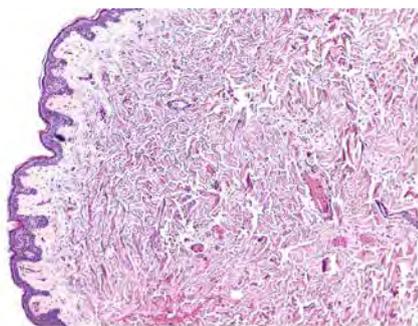
CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность исследования

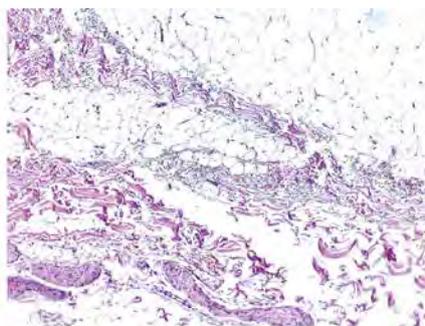
Эволюция методов, используемых в эстетической медицине, включает переход к менее инвазивным процедурам, обладающим высокой безопасностью и минимальным периодом реабилитации. Именно поэтому многочисленные неинвазивные методы коррекции инволютивных изменений кожи лица (нитевой лифтинг, аппаратные методики) изучаются на предмет эффективности и безопасности в течение последних десятилетий. Такие методики позволяют улучшить результаты лечения и избежать или отложить по времени проведение хирургического вмешательства. Нитевой лифтинг зарекомендовал себя не только эффективным методом,

но и обладающим минимальными осложнениями по сравнению со стандартной инцизионной хирургией [1]. В результате, нитевая техника для лифтинга лица становится все более популярной как у врачей, так и у пациентов.

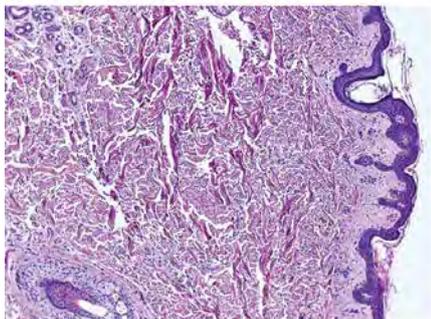
В течение последних нескольких лет авторы предпочитали использовать неабсорбируемые полипропиленовые нити для лифтинга благодаря их прочности. Тем не менее, некоторые авторы сообщают об отсроченных осложнениях после использования данного типа нити, включая гранулему инородного тела и невралгию большого ушного нерва [2]. Так в исследовании, проведенном Ву и коллегами в 2004 году, 9 из 102 пациентов чувствовали пальпируемые концы нитей с болью, 8 пациентов



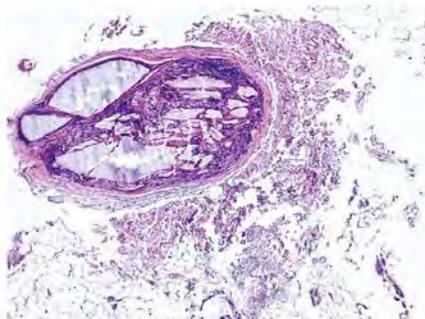
Кожа. Окраска гематоксилином и эозином. × 100 ЖК.



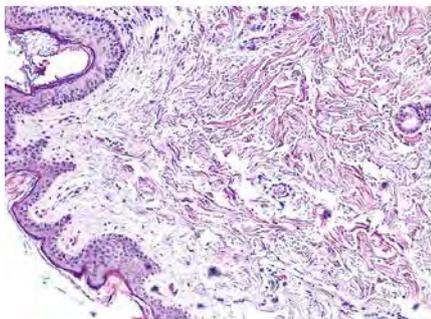
Окраска гематоксилином и эозином. × 100



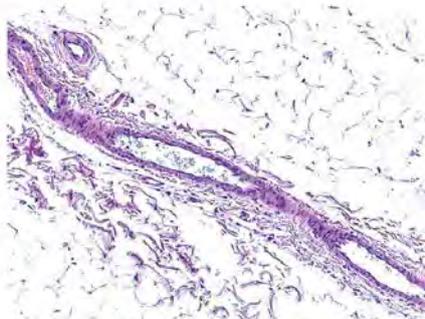
Кожа. Окраска гематоксилином и эозином. × 100 ЖК.



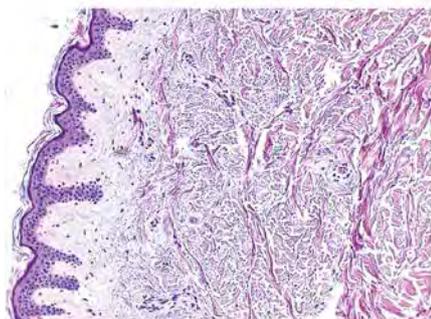
Окраска гематоксилином и эозином. × 100



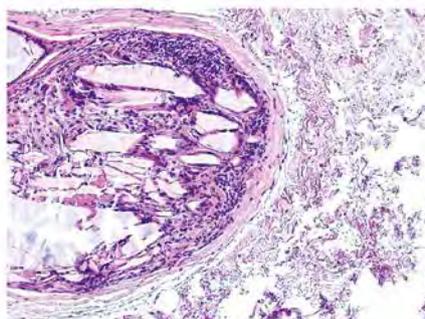
Кожа. Окраска гематоксилином и эозином. × 200 ПЖК.



Окраска гематоксилином и эозином. × 200



Кожа. Окраска гематоксилином и эозином. × 200 ПЖК.



Окраска гематоксилином и эозином. × 200

Рисунок 1. Результаты гистологического исследования биоптатов, окрашенных гематоксилином и эозином в участках, находящихся на удалении от имплантированной нити.

испытывали миграцию нитей, 5 пациентов имели инфекции или гранулемы, а 5 пациентов имели ямки на коже или неровности [3]. Другие авторы также сообщают, что нежелательные явления имели место у 20 из 29 пациентов, которым была проведена подтяжка лица полипропиленовыми нитями. Самым распространенным явлением была боль с последующим формированием образований с видимыми или пальпируемыми нитями, экструзией нитей, парестезией и реакциями на инородное тело [4]. Согласно другим исследованиям 12 из 20 пациентов испытывали постпроцедурные побочные эффекты, включая гематомы, отеки, ощущение пока-

лывания, визуализация нитей и онемение близлежащих тканей [5]. Однако авторы отмечают, что эти реакции имеют преимущественно слабую или умеренную интенсивность, и хорошо контролируются с использованием минимальных терапевтических вмешательств.

Хронические воспалительные реакции в области нитевого лифтинга являются нечастым осложнением. Некоторые авторы предполагают, что хроническое воспаление мягких тканей лица может быть результатом повторяющихся травм и микродвижений между зубцами нити и окружающей капсулой [6]. Один из способов избежать воспаления может заключаться в том, чтобы врачи знали об этой проблеме и обучали пациентов тому, как избежать травм после введения нитей.

Таким образом, вопросы ближайших и отдаленных результатов наблюдений за изменениями в тканях после нитевого лифтинга являются актуальными в аспекте последовательных и долгосрочных оценок и имеют решающее значение для определения того, обеспечивает ли нитевой лифтинг безопасные и удовлетворительные результаты.

Материал и методы

Биопсийный материал: лоскут кожи с нитью «Аптос»: кожно-подкожный лоскут 17 × 15 × 6 и фрагмент жировой ткани 18 × 15 × 4. После взятия биопсийного материала в месте имплантации нити из готовых парафиновых блоков изготавливали парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали: гематоксилином – эозином; по методу Вейгерта-Ван Гизона; окраска Sirius Red. Используя микроскоп с цифровой фото насадкой Sony, разрешением 12 мегапикселей с каждого гистологического препарата было получено по пять фотографий. На микрофотографиях с использованием программ ImageView, Image Tool v.2.00, GistMorph, проводили: оценку воспалительной реакции, оценку клеточного состава, оценку коллагеновых и эластических волокон, выявление процентного соотношения типа коллагена. При помощи программного пакета Statistica v.7, производились базовые статистические расчёты.

Результаты исследования

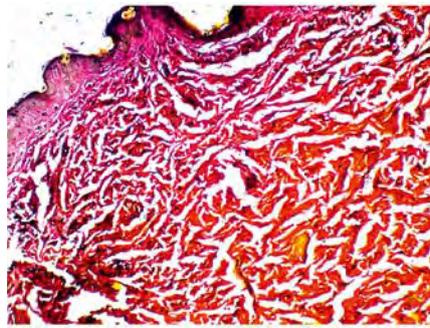
Биопсийный материал: лоскут кожи и подкожно-жировой клетчатки с синтетической нитью («Аптос») в жировой

ткани, по периферии которой отмечается умеренное хроническое воспаление (гигантские клетки по типу клеток инородных тел, лимфоциты, фибробласты) и слабый фиброз (0.065мм).

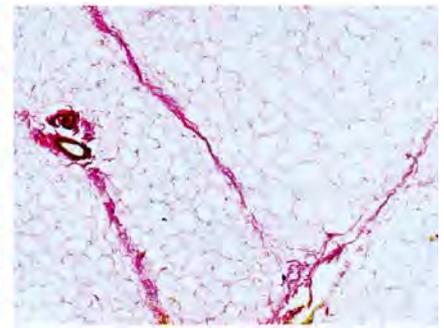
При исследовании гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином в участках, находящихся на удалении от имплантированной нити, патологических изменений клеточного состава в коже и подкожно-жировой клетчатке не выявлено (рис. 1). Имеется нить, располагающаяся в подкожной жировой клетчатке – данная нить окружена пучками сформированных коллагеновых волокон, к наружи от данной соединительнотканной капсулы клеточная реакция отсутствует. Внутри капсулы (в непосредственной близости с нитью) выявляется слабо выраженная клеточная реакция (лейкоциты, макрофаги) Сама нить фрагментирована, отдельные фрагменты оплетаются коллагеновыми волокнами и фибробластами с небольшим количеством клеток лейкоцитарного ряда. Кровеносное русло в дерме имело «рыхлое» расположение (но по количеству их больше в отличие от ранее описанного случая), диаметр кровеносных сосудов составил в среднем 60,26 мкм (min 13,15 мкм, max 133,74 мкм). Кровеносное русло в подкожной жировой клетчатке имело более плотное расположение и средний диаметр кровеносных сосудов 57,53 мкм (min 25,05 мкм, max 79,75 мкм).

При исследовании гистологических стекол, окрашенных по методу Вейгерта-Ван-Гизона, выявлено наличие эластических волокон, как в толще дермы, так и в соединительнотканых прослойках подкожно-жировой клетчатки (рис. 2). Причем эластические волокна в подкожной жировой клетчатке представлены единичными волокнами, эластические волокна по всей дерме распределены равномерно. Относительная площадь эластических волокон в дерме составила в среднем 14,52 % (min 8,8 %, max 18,6%). Относительная площадь эластических волокон в подкожной жировой клетчатке составила в среднем 2,02% (min 1,1 %, max 2,6%).

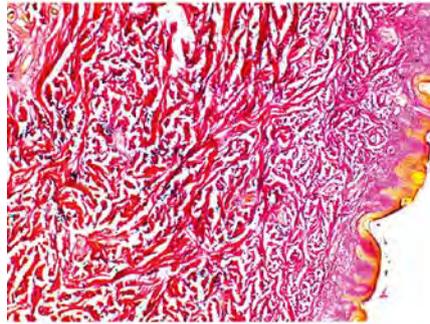
При исследовании гистологических стекол, окрашенных Сириусом красным (Sirius Red), выявлено исходное процентное соотношение коллагеновых



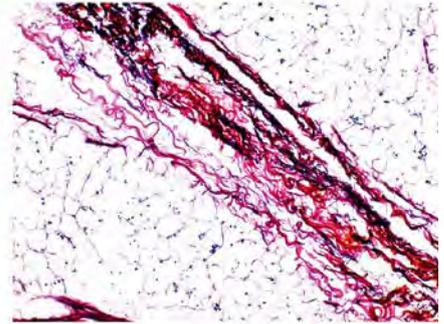
Кожа. Окраска по методу Вейгерта-Ван-Гизона. × 100 ПЖК.



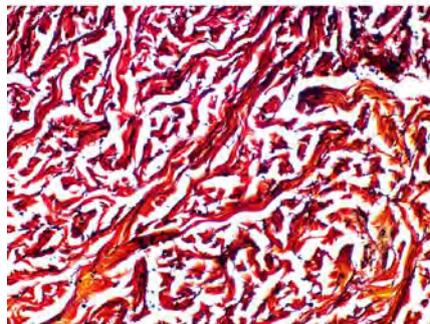
Окраска по методу Вейгерта-Ван-Гизона. × 100



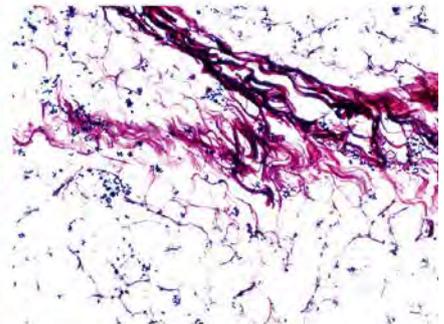
Кожа. Окраска по методу Вейгерта-Ван-Гизона. × 100 ПЖК.



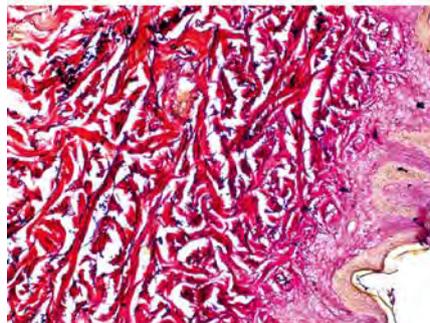
Окраска по методу Вейгерта-Ван-Гизона. × 100



Кожа. Окраска по методу Вейгерта-Ван-Гизона. × 200 ПЖК.



Окраска по методу Вейгерта-Ван-Гизона. × 200



Кожа. Окраска по методу Вейгерта-Ван-Гизона. × 200 ПЖК.



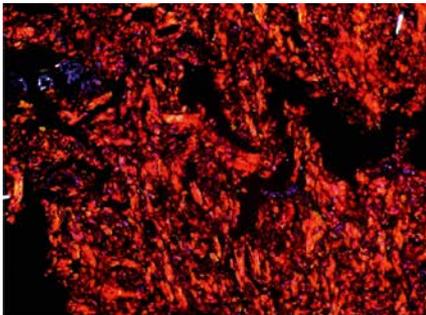
Окраска по методу Вейгерта-Ван-Гизона. × 200

Рисунок 2. Результаты гистологического исследования биоптатов, окрашенных по методу Вейгерта-Ван-Гизона.

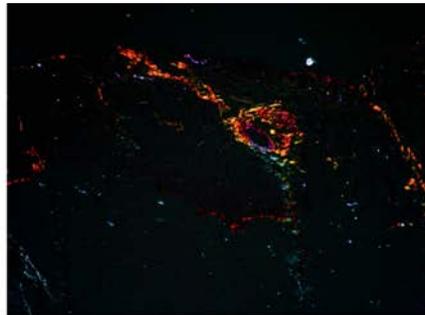
волокон I и III типов (рис. 3). При исследовании данных гистологических стекол в поляризованном свете: коллаген I-го типа подсвечивается красным спектром света; коллаген III-го типа подсвечивается зеленым спектром света.

При проведении спектрального исследования с подсчетом пикселей красного цвета (I тип) и пикселей зеленого цвета (III тип), получены следующие средние величины (табл. 1).

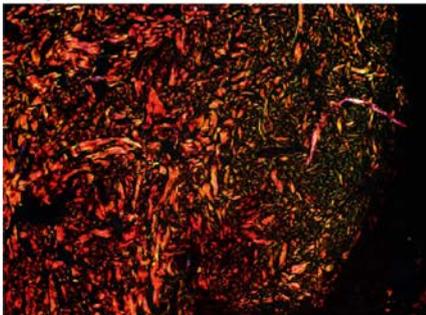
Таким образом, при исследовании данного образца выявлено преобладание коллагена I типа в коже, а подкожной жировой клетчатке преобладал коллаген III типа.



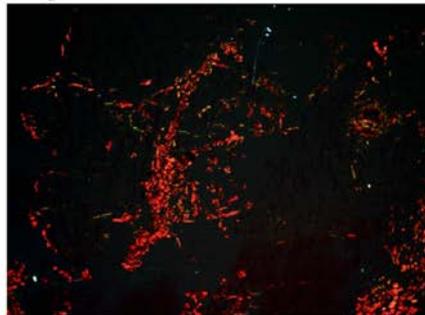
Кожа. Окраска Сириусом красным, в поляризованном свете. × 100 ПЖК.



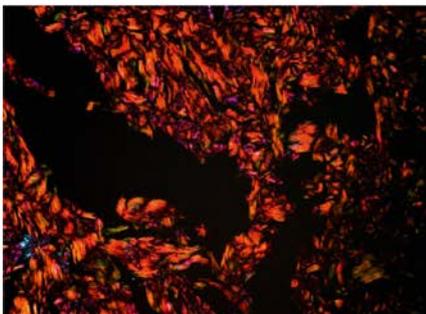
Окраска Сириусом красным, в поляризованном свете. × 100



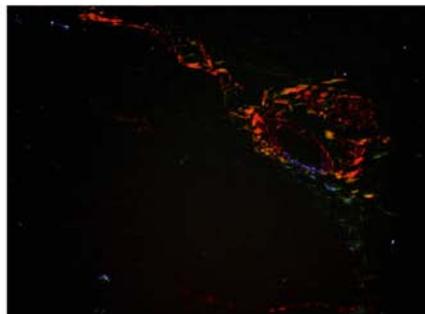
Кожа. Окраска Сириусом красным, в поляризованном свете. × 100 ПЖК.



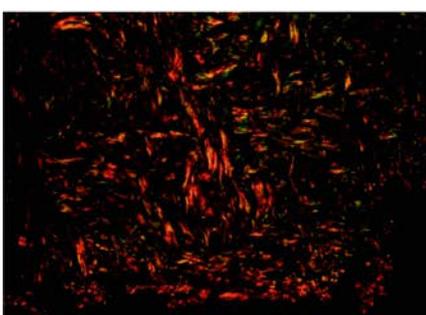
Окраска Сириусом красным, в поляризованном свете. × 100



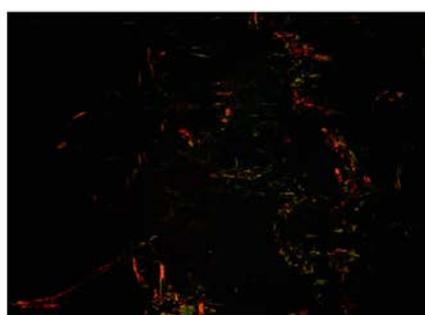
Кожа. Окраска Сириусом красным, в поляризованном свете. × 200 ПЖК.



Окраска Сириусом красным, в поляризованном свете. × 200



Кожа. Окраска Сириусом красным, в поляризованном свете. × 200 ПЖК.



Окраска Сириусом красным, в поляризованном свете. × 200

Рисунок 3. Результаты гистологического исследования биоптатов, окрашенных Сириусом красным (Sirius Red).

Таблица 1

Процентное соотношение типов коллагена (от общего количества коллагена)

	Тип коллагена	Min, %	Max, %	Среднее значение, %
Кожа				
Коллаген	I тип	62,3	84,8	76,3
	III тип	5,6	17,9	10,44
Подкожная жировая клетчатка				
Коллаген	I тип	12,8	30,3	23,42
	III тип	32,9	37,3	34,76

Выводы

В результате патоморфологического исследования лоскута кожи и подкожно-жировой клетчатки с синтетической нитью в жировой ткани было выявлено, что по периферии, изучаемого материала отмечается умеренное хроническое воспаление (гигантские клетки по типу клеток инородных тел, лимфоциты, фибробласты) и слабый фиброз, а также преобладание коллагена I типа в коже, а подкожной жировой клетчатке преобладал коллаген III типа.

Список литературы / References

1. Yoo K.H., Kim W.S., Hong K.K., Kim B.J. Chronic inflammatory reaction after thread lifting: a delayed, unusual complication of non-absorbable thread. *Dermatol Surg.* 2015 April; 41 (4): 510-3.
2. Sarygul Guduk S., Karadzha N. Safety and complications of absorbable poly-L-lactic acid and polylactide/glycolide sutures: an experience in 148 consecutive patients. *J Cosmet Dermatol.* 2018 Dec; 17 (6): 1189-1193.
3. Wu W.T. Serrated sutures for facial rejuvenation. *Aesthete Surg J.* 2008; 28 (3): 335-47. 582-7.
4. Rachel J.D., Luck E.B., Larson B. Rates of complications and early recurrence in 29 patients after facial rejuvenation with a barbed suture lift. *Dermatol Surg* 2010; 36: 348-54.
5. Lee C.J., Park J.G., Yoo S.G., Hwang J.G. et al. Dysesthesia and fasciculation: Unusual complications after face lift with barbed sutures. *Dermatol Surg* 2007; 33: 253-5.
6. Суламанидзе М., Суламанидзе Г., Воздвиженский И., Суламанидзе С. Избегание осложнений при наложении швов «Аптос». «Эстет Сург Дж.» 2011; 31: 863-73. Sulamanidze M., Sulamanidze G., Vozdvizhensky I., Sulamanidze S. Avoiding complications when applying Aptos sutures. «Aesthete Surg J.» 2011; 31: 863-73 (In Russ).

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Серов Дмитрий Николаевич, к.м.н., гл. врач¹.
ORCID: 0009-0007-1302-1467
Круглова Мария Сергеевна, студентка 3 курса
лечебного факультета². E-mail: kruglovamashulka@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3190-7460

¹Центр медицинской косметологии
ООО «Эстетика Групп», г. Химки
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет),
Москва

Автор для переписки: Круглова Мария Сергеевна.
E-mail: kruglovamashulka@gmail.com

About authors

Serov Dmitry N., PhD Med, chief physician¹.
ORCID: 0009-0007-1302-1467
Kruglova Maria S., 3rd year student of the Faculty
of Medicine². ORCID: 0000-0002-3190-7460

¹Centre for Medical Cosmetology of 'Aesthetics
Group' Co., Khimki, Russia
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Kruglova Maria S.
E-mail: kruglovamashulka@gmail.com.

Для цитирования: Серов Д.Н., Круглова М.С. Эффективность и безопасность нитевой имплантации в отдаленный период времени: данные патоморфологического исследования. *Медицинский алфавит.* 2024; (9): 87-90.
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-87-90>

For citation: Serov D.N., Kruglova M.S. Efficiency and safety of thread implantology in the long term: data from a pathomorphological study. *Medical alphabet.* 2024; (9): 87-90.
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-87-90>



Интенсивный импульсный свет как перспективный метод коррекции ретикулярного варикоза и телеангиэктазий: от патогенетической обусловленности до выраженного клинического результата

Д. В. Демидион¹, Д. А. Корякин²

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

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

РЕЗЮМЕ

Варикозная болезнь нижних конечностей представляет собой наиболее распространенную патологию периферических сосудов, встречающуюся у трети взрослого населения. Более широким понятием является термин хронические заболевания вен нижних конечностей (ХЗВНК), которое помимо собственно варикозной болезни включает в себя изолированный ретикулярный варикоз и/или телеангиэктазии. Основой лечения ретикулярного варикоза считается склеротерапия. Однако данная процедура не лишена недостатков и побочных эффектов, что свидетельствует о важности поиска более безопасных методов терапии. Альтернативным лечением ретикулярного варикоза является интенсивный импульсный свет. Для иллюстрации эффективности и безопасности лечения ретикулярного варикоза методом IPL приводим описание клинического случая пациентки 73 лет с жалобами на видимую сеть сосудов темно-фиолетового и синеватого оттенков. После клинической оценки был выставлен диагноз ретикулярного варикоза / телеангиэктазий. На протяжении 3 лет пациентке ежегодно проводилось по 3 процедуры терапии интенсивным импульсным светом (IPL M22, Lumenis) с интервалом 1,5 месяца. Ретикулярный варикоз и телеангиэктазии пациентки практически полностью нивелировались уже после первого года применения метода IPL терапии, прогрессии ХЗВНК обнаружено не было. Никаких побочных эффектов лечения не отмечалось, пациентка планирует продолжать терапию. Патогенетически применение интенсивного импульсного света в отношении терапии ретикулярного варикоза объясняется влиянием IPL на воспалительный процесс, синтез компонентов внеклеточного матрикса, а также дегрануляцию мастоцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ретикулярный варикоз; интенсивный импульсный свет; варикозная болезнь; телеангиэктазии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по материалам данной статьи.

Intense pulsed light is a promising way for telangiectasias / reticular veins treatment: from pathogenesis to pronounced clinical outcomes

D. V. Demidion¹, D. A. Koriakin²

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

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

SUMMARY

Varicose veins are the most common pathology of peripheral vessels. A broader concept is the term chronic venous insufficiency (CVI), which, in addition to varicose veins, includes telangiectasias and reticular veins. Sclerotherapy is considered as the basis of treatment for reticular veins. However, the procedure has its drawbacks and side effects, which indicates the importance of implementing safer treatment methods. An alternative treatment for reticular veins is intense pulsed light. To illustrate the effectiveness and safety of IPL treatment for reticular veins, we present a clinical case of a patient aged 73 years with complaints of dark purple and bluish vessels. After clinical evaluation, diagnosis of reticular veins/telangiectasias was made (C1 according to the CEAP 2020 classification). Due to the patients' refusal to undergo sclerotherapy, it was decided to perform IPL procedures (M22, Lumenis). The patient's reticular veins and telangiectasias were almost completely leveled out after the second session of IPL therapy; there was also no progress of CVI. No side effects were noted. The pathogenetic application of intense pulsed light in the treatment of reticular veins can be explained by decreasing the inflammatory process, integrating extracellular matrix, as well as inhibition of mast cell degranulation.

KEYWORDS: reticular veins; intense pulsed light; varicose veins; telangiectasias.

CONFLICTS OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest based on this article.

Актуальность проблемы

Варикозная болезнь нижних конечностей представляет собой наиболее распространенную патологию периферических сосудов [1]. Варикозное расширение вен встречается у трети населения возрастом от 18 до 64 лет, что подчеркивает значительную актуальность рассматриваемой проблемы в контексте лечения пациентов с сосудистой патологией [2]. Более широким понятием является термин хронические заболевания вен нижних конечностей

(ХЗВНК), которое помимо собственно варикозной болезни включает в себя изолированный ретикулярный варикоз и/или телеангиэктазии, посттромботическую болезнь, флебодисплазии и флебопатии [3]. Телеангиэктазии представляют собой увеличенные поверхностные венулы, капилляры или артериолы диаметром менее 1,0 мм, а ретикулярные вены являются расширенными, непальпируемыми сосудами, расположенные над поверхностной фасцией, диаметром менее 3,0 мм [4, 5].



Рисунок 1. Ретикулярный варикоз и телеангиэктазии на передней поверхности голени пациентки до лечения (А). Значительное эстетическое улучшение голени пациентки после регулярных процедур интенсивного импульсного света (В).



Рисунок 2. Ретикулярный варикоз и телеангиэктазии в зоне подколенной ямки пациентки до лечения (А). Значительное эстетическое улучшение области подколенной ямки после регулярных процедур интенсивного импульсного света (В).

Несмотря на то, что ретикулярный варикоз и телеангиэктазии не влияют на физическое состояние пациентов, они сопряжены со значительным социально-экономическим бременем, а также крайне негативно влияют на качество жизни. Основой лечения ретикулярного варикоза считается склеротерапия, однако данная процедура не лишена недостатков и побочных эффектов. Среди наиболее часто встречающихся нежелательных событий можно выделить гиперпигментацию, аллергические реакции, флебит, некроз и интраартериальные инъекции склерозанта [6]. Все это свидетельствует о том, что необходим поиск более безопасных методов терапии, сопоставимых со склеротерапией по клинической эффективности, стоимости и удобству для пациентов.

Настоящей революцией в эстетической медицине за последние десятилетия стали световые и лазерные методы

коррекции, а процедуры с их использованием на настоящий момент являются крайне селективными и безопасными [7, 8, 9]. Все более широкое распространение получает интенсивный импульсный свет (IPL) – некогерентное полихроматическое излучение, реализующее свои клинические эффекты через таргетное поглощение фотонов длин волн от 515 до 1200 нм целевыми хромофорами кожи [10, 11]. В случае лечения сосудистых патологий IPL-терапией реализуется концепция селективного фототермолиза, при которой оксигемоглобин сосудов посредством поглощения фотонов желто-зеленого спектра (пики поглощения 542 нм и 577 нм) опосредует фотокоагуляцию и окклюзию интересующих сосудистых структур [12].

Для иллюстрации эффективности и безопасности лечения ретикулярного варикоза интенсивным импульсным светом хотим представить клинический случай пациентки, у которой IPL воздействие доказало разумность и уместность применения не только с целью коррекции имеющихся несовершенств, но и в рамках превенции прогрессии ХЗВНК.

Клинический случай

Женщина 73 лет обратилась с жалобами на видимую сеть сосудов темно-фиолетового и синеватого оттенков на передней и задней поверхностях бедер и голени, появившуюся 20 лет назад и не сопровождающуюся субъективными симптомами. Пациентку беспокоила исключительно эстетическая сторона проблемы, за решением которой к специалистам она не обращалась, несмотря на прогрессирование процесса. Связывает возникновение заболевания с сидячей работой и низкой физической активностью на протяжении жизни. У пациентки 1 беременность в анамнезе, менопауза с 48 лет. Наследственность отягощена: бабушка и мать страдали варикозной болезнью.

Рост пациентки – 166 см, вес – 64 кг. Курение, прием оральных контрацептивов, заместительную гормональную терапию отрицает. Получает антигипертензивную терапию комбинацией периндоприла и амлодипина.

При осмотре – III фототип кожи по Фитцпатрику, обнаружена темно-синяя сосудистая сеть, диаметр сосудов не превышал 3 мм. Был выставлен диагноз ретикулярного варикоза/телеангиэктазий (С1 по классификации CEAP 2020). Ввиду патогенетической обоснованности и отказа пациентки от склеротерапии было решено проводить процедуры интенсивного импульсного света.

На протяжении 3 лет пациентке ежегодно проводилось по 3 процедуры терапии интенсивным импульсным светом (IPL M22, Lumenis) с интервалом 1,5 месяца со следующими параметрами: светофильтр 560 нм, флюенс 16 Дж/см², энергия подавалась серией двойных импульсов длительностью 3,5 мс с задержкой импульсов 25 мс. Во время процедуры производилось охлаждение с применением бесконтактной локальной воздушной криотерапии (Styo-6, Zimmer).

Ретикулярный варикоз и телеангиэктазии пациентки практически полностью нивелировались после третьего сеанса IPL терапии, а результат оставался стабильным благодаря регулярным процедурам интенсивного импульсного света (рис. 1, 2), прогрессии ХЗВНК обнаружено

не было. Никаких побочных эффектов лечения не отмечалось, пациентка полностью удовлетворена проведенными процедурами, планирует продолжать терапию.

Обсуждение

Было проведено небольшое количество исследований, в которых IPL использовался в качестве альтернативной терапии для лечения патологии вен, однако эти работы показали, что интенсивный импульсный свет достаточно эффективен при лечении венозных сосудов небольшого диаметра [13]. Так, в многоцентровом исследовании с участием 159 пациентов с 369 венозными поражениями ног диаметром 0,1–3,0 мм Goldman et al. обнаружили улучшение на 75–100% в 79% поражений, обработанных с помощью IPL, а клиренс более 50% был достигнут у 94% пациентов, получавших лечение [14]. Schroeter et al. провели исследование на 45 пациентках с телеангиэктазиями и сообщили об эффективности IPL-терапии в 80% случаев [15]. Стоит упомянуть, что в упомянутых работах отмечены минимальные побочные эффекты процедур интенсивного импульсного света.

Хорошо известно, что воспалительный процесс способствует ХЗВНК, играя ключевую роль в возникновении и прогрессировании заболевания. При этом основными причинами обострения воспалительной реакции являются гемодинамические нарушения и микроциркуляторные изменения [16]. У пациентов с ХЗВНК по сравнению со здоровой популяцией наблюдается повышенная инфильтрация стенки вен клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета [17]. Ведущую роль в прогрессировании ХЗВНК отводят моноцитарно/макрофагальному звену, продуцирующему центральные медиаторы воспалительных реакций [18]. Кроме того, Ono et al. показали, что несостоятельность клапанного аппарата вен была связана с увеличением инфильтрации макрофагами [19].

В то же время интенсивный импульсный свет, по данным ряда научных работ, обладает выраженными противовоспалительными эффектами [20, 21, 22]. Так, было показано, что IPL снижал концентрацию фосфорилированной формы NF-κB p65, транскрипционного фактора, ответственного за иммунный ответ, клеточную пролиферацию, апоптоз и воспаление [23].

Разрушение внеклеточного матрикса (ВКМ) меди и адвентиции за счет активации матриксных металлопротеиназ было обнаружено в проксимальных сегментах варикозных вен человека [24]. При этом доказано, что под воздействием интенсивного света происходит активация фибробластов, являющихся важнейшими клетками, ответственными за продукцию ВКМ [25]. Дермальные дендритные клетки, вероятно, также являются биологической мишенью интенсивного импульсного света, о чем свидетельствует экспрессия этими клетками белка теплового шока hsp70 и проколлагена I в качестве маркеров активации после вспышек IPL. Активация дермальных дендритных клеток может быть основным событием, которое в итоге приводит к синтезу коллагена дермальными фибробластами [26].

Наконец, роль повышенной инфильтрации активированными тучными клетками была показана в патогенезе

ХЗВНК [27]. Интересно, что у пациентов с семейным анамнезом варикозного расширения вен наблюдалась достоверно повышенная инфильтрация тучными клетками аномальных венозных сегментов по сравнению с пациентами без семейного анамнеза. Повышенная инфильтрация тучными клетками при ХЗВНК, по-видимому, не является следствием венозной гипертензии, а является отдельным патогенетическим звеном венозной недостаточности. Jiang et al. продемонстрировали стабилизацию мембран тучной клетки как результат применения интенсивного импульсного света [28]. После вспышек IPL отмечали значительное снижение экспрессии MMP-9, KLK5, кателицидина, а также процента дегранулирующих мастоцитов.

Упомянутые аспекты патогенеза ХЗВНК и соответствующие им эффекты терапии интенсивным импульсным светом обосновывают целесообразность применения IPL-лечения у пациентов, предъявляющих жалобы на ретикулярный варикоз и телеангиэктазии: помимо коррекции эстетических несовершенств через селективный фототермолиз, такое лечение потенциально способно замедлить прогрессию венозной недостаточности, что не является справедливым в случае склеротерапии.

Наблюдение за пациенткой в течение 3 лет позволяет клинически подтвердить гипотезу о превентивных свойствах IPL в отношении прогрессии ХЗВНК в дополнении к заметному эстетическому эффекту процедур.

Стоит отметить, что интенсивный импульсный свет может использоваться и в случае венозной экземы, представляющей собой вторичное пигментное нарушение. Причиной венозной экземы является венозный застой, при котором повышение внутрисосудистого давления и эндотелиальная дисфункция вызывают экстравазацию эритроцитов, появление в дерме макрофагов, нагруженных гемосидерином, а также отложений меланина. Pimentel et al. описали женщину 69 лет, которая обратилась по поводу пигментного охряного дерматита (венозной экземы) на фоне хронической венозной недостаточности [29]. Пациентке было проведено три сеанса IPL-лечения, после чего наблюдали полное очищение кожных покровов от очагов гиперпигментации. Авторы указали на отсутствие рецидива через полгода после терапии.

Существует гипотеза, связывающая хроническую венозную недостаточность с развитием пигментных пурпурных дерматозов. Так, Kim et al. выявили венозную недостаточность у 35 из 56 пациентов с диагностированным пигментным пурпурным дерматозом после проведения ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей [30]. Авторы продемонстрировали выраженную корреляцию между локализацией пурпурного дерматоза и веной, в которой наблюдался рефлюкс крови: медиальная локализация кожного процесса на передней поверхности голени соответствовала венозной недостаточности в большой подкожной вене, в то время как латерально-заднее отложение пигмента – недостаточности в малой подкожной вене. Кроме того, пигментные пурпурные дерматозы, например болезнь Шамберга, отлично поддаются лечению интенсивным импульсным светом, таргетно воздействующим на отложения гемосидерина в дерме [31].

Рекомендации NICE подчеркивают риск развития гиперпигментации после традиционных способов борьбы с ретикулярным варикозом (развивается в среднем у 6% пациентов после перенесенной склеротерапии), в то время как IPL является терапией выбора для лечения гиперпигментаций, а не только методом эстетической коррекции расширенных вен пациентов [32].

Заключение

Таким образом, интенсивный импульсный свет является перспективным методом лечения телеангиэктазий и ретикулярного варикоза, представляя собой эффективный и безопасный способ коррекции существующих косметических дефектов, а также профилактики прогрессии ХЗВНК. Однако необходимы дальнейшие исследования применения IPL, подтверждающие целесообразность использования данного варианта терапии в контексте коррекции патологии вен.

Список литературы / References

1. Аверьянов М.Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей: учебное пособие / М.Ю. Аверьянов, С.Г. Измайлов, Г.А. Измайлов. – Н. Новгород. ФГУИПП «Инижполиграф», 2002. 124 с.
Averyanov M. Yu. Chronic diseases of the veins of the lower extremities: textbook / M. Yu. Averyanov, S. G. Izmailov, G. A. Izmailov. – N. Novgorod. FGUIPP «Nizhpoligraf», 2002. 124 p. (In Russ.).
2. Evans C.J., Fowkes F.G., Ruckley C.V., Lee A.J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(3):149–153.
3. Савельев В.С. Флебология: руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириченко: под общ. ред. В.С. Савельева – М.: Медицина. 2001. 664 с.
Savelyev V. S. Phlebology: a guide for doctors / V. S. Savelyev, V. A. Gologorsky, A. I. Kiriyenko: under general. ed. V. S. Savelyeva – M.: Medicine. 2001. 664 p. (In Russ.).
4. Nakano L. C., Cacione D. G., Baptista-Silva J. C., Flumignan R. L. Treatment for telangiectasias and reticular veins. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017: CD012723.
5. Porter J. M., Moneta G. L., on Chronic AICC, Disease V. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg*. 1995; 21: 635–645.
6. Biegeleisen K., Neilsen R. D., O'Shaughnessy A. Inadvertent intra-arterial injection complicating ordinary and ultrasound-guided sclerotherapy. *J Dermatol Surg Oncol*. 1993;19(10):953–958.
7. Круглова Л.С., Тарасова О.В., Ржевская Л.В. Применение лазеротерапии у пациентов с инволютивными изменениями кожи на фоне сахарного диабета 2 типа. *Физиотерапевт*. 2019. No 4. С. 30–37.
Kruglova L. S., Tarasova O. V., Rzhetskaya L. V. Application of laser therapy in patients with involutive skin changes due to type 2 diabetes mellitus. *Physiotherapist*. 2019. No. 4. pp. 30–37. (In Russ.).
8. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Физиотерапия в дерматологии. Москва, 2016.
Kruglova L. S., Kotenko K. V., Korchazhkina N. B., Turbovskaia S. N. *Physiotherapy in dermatology*. Moscow, 2016. (In Russ.).
9. Потексаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва, МДВ. 2018. 280с.
Poteksaev N. N., Kruglova L. S. *Laser in dermatology and cosmetology*. Moscow, MDV. 2018. 280p. (In Russ.).
10. Демидион Д.В., Юсова Ж.Ю., Круглова Л.С., Грекова Е.В., Корякин Д.А. Интенсивный импульсный свет в восстановлении сосудистого компонента в комбинированном протоколе с плазмаферезом как перспективный метод лечения редкого случая эритромелалгии в области лица. *Физиотерапевт*. 2023; 4.

- Demidion D. V., Yusova Zh. Yu., Kruglova L. S., Grekova E. V., Koryakin D. A. Intense pulsed light in the restoration of the vascular component in a combined protocol with plasmapheresis as a promising method for treating a rare case of erythromelalgia in the facial area. *Physiotherapist*. 2023; 4. (In Russ.).
11. Юсова Ж.Ю., Круглова Л.С. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении трофических нарушений. *Физиотерапевт*. 2015. № 2. С. 40–51.
Yusova Zh. Yu., Kruglova L. S. Low-intensity laser radiation in the complex treatment of trophic disorders. *Physiotherapist*. 2015. No. 2. P. 40–51. (In Russ.).
12. Micali G., Gerber P. A., Lacarubba F., Schafer G. Improving treatment of erythematotelangiectatic rosacea with laser and/or topical therapy through enhanced discrimination of its clinical features. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2016;9(7):30–39.
13. Meesters A. A., Pitassi LHU, Campos V., Wolkerstorfer A., Dierickx C. C. Transcutaneous laser treatment of leg veins. *Lasers Med Sci*. 2014; 29(2):481–492.
14. Goldman M. P., Eckhouse S. Photothermal sclerosis of leg veins. *Dermatol Surg*. 1996;22(4):323–330.
15. Schroeter C. A., Wilder D., Reineke T, Thuerlimann W, Raulin C, Neumann HAM. Clinical significance of an intense, pulsed light source on leg telangiectasias of up to 1 mm diameter. *Eur J Dermatol*. 2000;7(1):38–42.
16. Castro-Ferreira, R.; Cardoso, R.; Leite-Moreira, A.; Mansilha, A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann. Vasc. Surg*. 2018; (46): 380–393.
17. Mosmiller, L.T.; Steele, K.N.; Shrader, C.D.; Petrone, A.B. Evaluation of inflammatory cell biomarkers in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2017; (32): 634–640.
18. Ojdana, D.; Safiejko, K.; Lipska, A.; Sacha, P.; Wiczorek, P.; Radziwon, P.; Dadan, J.; Tryniszewska, E. The inflammatory reaction during chronic venous disease of lower limbs. *Folia Histochem. Cytobiol*. 2009; (47): 185–189.
19. Ono, T.; Bergan, J.J.; Schmid-Schonbein, G.W.; Takase, S. Monocyte infiltration into venous valves. *J. Vasc. Surg*. 1998; (27): 158–166.
20. Gao Y.F., Liu R.J., Li Y.X., Huang C., Liu Y.Y., Hu C.X., Qi H. Comparison of anti-inflammatory effects of intense pulsed light with tobramycin/dexamethasone plus warm compress on dry eye associated meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol*. 2019; 12 (11): 1708–1713.
21. Zeng H., Gong L. A Review of Applications and Intracellular Mechanisms of Intense Pulsed Light in Eyelid Inflammatory Diseases. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2023; 41 (3): 104–119.
22. Cai Y., Zhu Y., Wang Y., Xiang W. Intense pulsed light treatment for inflammatory skin diseases: a review. *Lasers Med Sci*. 2022; 37 (8): 3085–3105.
23. Xie L., Song W., Dong W., et al. Indirect Application of Intense Pulsed Light Induces Therapeutic Effects on Experimental Murine Meibomian Gland Dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 923280.
24. Buján J., Jurado F., Gimeno M. J., et al: Changes in metalloproteinase (MMP-1, MMP-2) expression in the proximal region of the varicose saphenous vein in young subjects. *Phlebology*. 2000; 15: 64–70.
25. Cao Y., Huo R., Feng Y., et al. Effects of intense pulsed light on the biological properties and ultrastructure of skin dermal fibroblasts: potential roles in photoaging. *Photomed Laser Surg*. 2011; 29 (5): 327–332.
26. Prieto V. G., Diwan A. H., Shea C. R., Zhang P., Sadick N. S. Effects of intense pulsed light and the 1,064 nm Nd: YAG laser on sun-damaged human skin: histologic and immunohistochemical analysis. *Dermatol Surg*. 2005; 31 (5): 522–525.
27. Kakkos S. K., Zolota V. G., Peristeropoulou P., Apostolopoulou A., Geroukalos G., Tsolakis I. A. Increased mast cell infiltration in familial varicose veins: pathogenetic implications? *Int Angiol*. 2003 Mar; 22 (1): 43–49.
28. Jiang P., Liu Y., Zhang J., Liu Y., Li M., Tao M., Zhang Y., Tang Z., Liu W., Xu Y. Mast cell stabilization: new mechanism underlying the therapeutic effect of intense pulsed light on rosacea. *Inflamm Res*. 2023; 72 (1): 75–88.
29. Pimentel C. L., Rodriguez-Salido M. J. Pigmentation due to stasis dermatitis treated successfully with a noncoherent intense pulsed light source. *Dermatol Surg*. 2008; 34 (7): 950–951.
30. Kim H. J., Lee G. W., Son J. W., Shin K., Kim H. S., Ko H. C., Kim B. S., Kim M. B. Venous insufficiency is a Clear Provoker of Pigmented Purpuric Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2022; 34 (1): 34–39.
31. Demidion D. V., Olisova O. Y., Kostenko A. Y., Koriakin D. A., Grekova E. V. Complete clearance of Schamberg disease lesions with intense pulsed light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2023; 39 (1): 78–81.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Ultrasound-guided foam sclerotherapy for varicose veins. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg440> (accessed 14 March 2024).

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Демидион Диана Витальевна, к.м.н., врач-дерматолог, косметолог, физиотерапевт, кафедра физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики¹. E-mail: diana@premium-a.ru. ORCID: 0000-0002-5901-4250
Корякин Данила Алексеевич, студент². E-mail: danila110920021@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3619-206X

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

About authors

Demidion Diana V., PhD Med, dermatologist, cosmetologist, physiotherapist at Dept of Physical and Rehabilitation Medicine with a course in Clinical Psychology and Pedagogy¹. E-mail: diana@premium-a.ru. ORCID: 0000-0002-5901-4250
Koryakin Danila A., student². E-mail: danila110920021@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3619-206X

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

Для цитирования: Демидион Д.В., Корякин Д.А. Интенсивный импульсный свет как перспективный метод коррекции ретикулярного варикоза и телеангиэктазий: от патогенетической обусловленности до выраженного клинического результата. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 91–94. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-91-94>

For citation: Demidion D. V., Koriakin D. A. Intense pulsed light is a promising way for telangiectasias / reticular veins treatment: from pathogenesis to pronounced clinical outcomes. *Medical alphabet*. 2024; (9): 91–94. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-91-94>



Опыт применения лазера с целью коррекции периорбитальных и височных вен

А. Н. Попова¹, Н. В. Грязева², А. Г. Стенько^{2,3}

¹Клиника Artve, Москва

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

³АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлен опыт применения лазера с целью коррекции периорбитальных и височных вен. Представлены клинические случаи с указанием использованных параметров терапии. Применяли монорежим и мультиплексный режимы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: периорбитальные вены, височные вены, лазерное удаление, мультиплексный режим

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in using laser to correct periorbital and temporal veins

A. N. Popova¹, N. V. Gryazeva², A. G. Stenko^{2,3}

¹Artve clinic, Moscow, Russia

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

³Institute of Plastic Surgery and Cosmetology JSC, Moscow, Russia

SUMMARY

This article presents the experience of using laser for the correction of periorbital and temporal veins. Clinical cases are presented indicating the treatment parameters used. Mono mode and multiplex modes were used.

KEYWORDS: periorbital veins, temporal veins, laser removal, multiplex mode

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

Глаза и периорбитальная область играют решающую роль в восприятии человека окружающими, а также в социальном взаимодействии, мимике и внешнем виде [1]. Кожа век – самая тонкая кожа на теле, а периорбитальная область – одна из ключевых локализаций, на которой появляются признаки старения лица [2]

Увеличение количества исследований, появление новых лазерных и других аппаратных методов за последние несколько десятилетий привели к значительному расширению возможностей лечения для пациентов, в том числе с дерматологическими и косметическими проблемами периорбитальной области. Эффекты от лазерных процедур базируются на фундаментальной концепции селективного фототермолиза. Селективный фототермолиз – это теория, согласно которой испускаемый лазерный свет при контролируемой длине волны и длительности импульса может преимущественно нацеливаться на определенный хромофор, сохраняя при этом окружающие структуры [3]. В коже такие хромофоры включают меланин, гемоглобин и воду, которые преимущественно поглощают свет на разных длинах волн. Предпочтительное поглощение света определенной длины волны помогает выбирать лазер и используемые параметры в зависимости от кожного поражения или состояния, подлежащего лечению [4].

По мере развития лазерных и высокоэнергетических технологий клиническое применение таких основ позволило улучшить результаты и варианты лечения широкого спектра дерматологических заболеваний, одновременно повышая

общую безопасность и уменьшая продолжительность и тяжесть побочных эффектов, таких как эритема, инфекция и рубцевание. Например, разработка технологии фракционного фототермолиза позволила добиться более быстрого и безопасного ответа на заживление за счет создания микроскопических зон лечения с окружающей неповрежденной кожей. Разработка Q-switch (QS) лазеров, наносекундных (NS) лазеров и пикосекундных (PS) лазеров, каждый из которых сокращал длительность импульса по сравнению со своим предшественником, позволила лучше нацеливаться на небольшие молекулы, такие как меланосомы и пигмент татуировки, с более высокой пиковой мощностью, одновременно ограничивая тепловое повреждение окружающих тканей [5].

Тем не менее, не существует конкретных протоколов по лазерной терапии сосудов периорбитальной области. Поэтому поиск и разработка универсальных алгоритмов по коррекции избыточных вен в области вокруг глаз является крайне актуальной задачей.

Клинический пример 1

К нам обратилась пациентка 39 лет с жалобами на наличие выступающих периорбитальных вен. Нами была выполнена лазерная процедура коррекции с помощью аппарата Synosure Synergy лазер в мультиплексном режиме со следующими параметрами: диаметр излучателя 10 мм, импульсный лазер на красителях, мощность 6 Дж см², длительность импульса 10 мс с короткой задержкой между



Рисунок 1. Коррекция периорбитальных вен в мультиплексном режиме до и через 3 месяца после терапии.



Рисунок 2. Коррекция периорбитальных вен в мультиплексном режиме до и через 3 месяца после терапии.



Рисунок 3. Коррекция периорбитальных вен в мультиплексном режиме до и сразу после терапии.



Рисунок 4. Коррекция периорбитальных вен в мультиплексном режиме до и через 3 месяца после терапии.

волнами, неодимовый лазер Nd: YAG, мощность 60 Дж/см², длительность импульса 15 мс (рис. 1, 2).

Клинический пример 2

Пациентка 32 лет обратилась в клинику с жалобами на просвечивание вен в латеральных уголках глаз. Нами была выполнена лазерная процедура коррекции с помощью аппарата Cynosure Synergy лазер со следующими

параметрами: неодимовый лазер Nd: YAG, мощность 115 Дж/см², длительность импульса 15 мс (рис. 3).

Клинический пример 3

Пациентка 40 лет обратилась в клинику с жалобами на выступающие вены в височной области. Нами была выполнена лазерная процедура коррекции с помощью аппарата Cynosure Synergy лазер в мультиплексном режиме со следующими параметрами: диаметр излучателя 10 мм, импульсный лазер на красителях, мощность 6 Дж/см², длительность импульса 10 мс с короткой задержкой между волнами, неодимовый лазер Nd: YAG, мощность 50 Дж/см², длительность импульса 15 мс (рис. 4).

Периорбитальная область анатомически сложна, и возрастные изменения побуждают пациентов и врачей искать решения для борьбы с видимыми признаками старения. Выступающие периорбитальные ретикулярные вены и вены, идущие к вискам, являются частыми жалобами пациентов. Различные методы лечения, такие как склеротерапия и флебэктомия, использовались с различной эффективностью, тем не менее, они имеют высокий потенциал нежелательных эффектов. По нашему опыту, лазерная терапия является крайне перспективной в коррекции периорбитальных и височных вен.

Список литературы / References

1. Шаршунова А.А., Круглова Л.С., Софинская Г.В., Суркичин С.И. Анализ эффективности монотерапии неодимовым лазером (1064nm) в лечении пациентов с эритемато-телеангиэктатической розацей. Медицинский алфавит. – 33 (330). – 2017. – С. 36–45. Sharshunova A.A., Kruglova L.S., Sofinskaya G.V., Surkichin S.I. Analysis of the effectiveness of neodymium laser monotherapy (1064nm) in the treatment of patients with erythematotelangiectatic rosacea. Medical alphabet. – 33 (330). – 2017. – P. 36–45. (In Russ.).
2. Потехаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. – Москва. – МДВ. – 2018. – 280 с. Potekhaev N.N., Kruglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. – Moscow. – MDV. – 2018. – 280 p. (In Russ.).
3. Eremia S, Li CY. Treatment of face veins with a cryogen spray variable pulse width 1064 nm Nd: YAG laser. a prospective study of 17 patients. Dermatol Surg 2002; 28: 244–7.
4. West TB, Alster TS. Comparison of long-pulse dye (590–595 nm) and KTP (532 nm) lasers in the treatment of facial and leg telangiectasias. Dermatol Surg 1998; 24: 221–6.
5. Weiss RA, Weiss MA. Early clinical results with a multiple synchronized pulse 1064 nm laser for leg telangiectasias and reticular veins. Dermatol Surg 1999; 25: 399–402

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Попова Анастасия Сергеевна, врач дерматовенеролог, косметолог¹.
E-mail: nastya_bulah@mail.ru. ORCID: 0009-0000-7239-2267

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии². E-mail: tyntik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Стенько Анна Германовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии², зав. отделением косметологии³.
E-mail: stenka1@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-6686-4253

¹Клиника Artve, Москва

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

³АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

Автор для переписки: Попова Анастасия Сергеевна. E-mail: nastya_bulah@mail.ru

About authors

Popova Anastasia S., dermatovenerologist, cosmetologist¹.
E-mail: nastya_bulah@mail.ru. ORCID: 0009-0000-7239-2267

Gryazeva Natalya V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology². E-mail: tyntik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Stenko Anna G., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology², head of Dept of Cosmetology³. E-mail: stenka1@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-6686-4253

¹Artve clinic, Moscow, Russia

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

³Institute of Plastic Surgery and Cosmetology JSC, Moscow, Russia

Corresponding author: Popova Anastasia S. E-mail: nastya_bulah@mail.ru

Для цитирования: Попова А.Н., Грязева Н.В., Стенько А.Г. Опыт применения лазера с целью коррекции периорбитальных и височных вен. Медицинский алфавит. 2024; (9): 95–96. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-95-96>

For citation: Popova A.N., Gryazeva N.V., Stenko A.G. Experience in using laser to correct periorbital and temporal veins. Medical alphabet. 2024; (9): 95–96. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-95-96>



Микробиом кожи и атопический дерматит (Резолюция Совета Экспертов)

Л. С. Круглова, А. Н. Львов, Е. Р. Аравийская, А. Л. Бакулев, М. М. Кохан,
Е. В. Матушевская, Н. Н. Мурашкин, О. Ю. Олисова, В. А. Охлопков, А. В. Самцов,
И. О. Смирнова, Е. В. Соколовский, О. Б. Тамразова

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты совета экспертов по обсуждению вопросов взаимосвязи нарушений микробиома кожи и течения атопического дерматита, а также ключевых механизмах действия на кожу комплекса про- и пребиотиков в составе дерматокосметики для применения у пациентов с дерматозами с позиции современных клинических протоколов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атопический дерматит, микробиом кожи, комплекс про- и пребиотиков, дерматокосметические средства LE SANTI®.

Skin microbiome and atopic dermatitis (Resolution of the Council of Experts)

L. S. Kruglova, A. N. Lvov, E. R. Araviiskaia, A. L. Bakulev, M. M. Kokhan,
E. V. Matushevskaya, N. N. Murashkin, O. Yu. Olisova, V. A. Okhlopkov, A. V. Samtsov,
I. O. Smirnova, E. V. Sokolovsky, O. B. Tamrazova

SUMMARY

The article presents the results of an expert council to discuss the relationship between disorders of the skin microbiome and the course of atopic dermatitis, as well as the key mechanisms of action on the skin of a complex of pro- and prebiotics in dermatocosmetics for use in patients with dermatoses from the perspective of modern clinical protocols.

KEYWORDS: atopic dermatitis, skin microbiome, complex of pro- and prebiotics, dermatocosmetics LE SANTI®.

Цели совета экспертов: обсудить вопросы взаимосвязи нарушений микробиома кожи и течения атопического дерматита, а также определить ключевые механизмы действия на кожу комплекса про- и пребиотиков в составе дерматокосметики для применения у пациентов с дерматозами с позиции современных клинических протоколов, выделить основные нозологические формы для включения дерматокосметических средств с про и пребиотиками в базовую терапию. Обсудить перспективы применения дерматокосметических средств LE SANTI® в дерматологии.

Микробиом и микробиота

Кожа – сложный орган, выполняющий многочисленные функции и, прежде всего, барьерную функцию, в котором происходят симбиотические взаимоотношения между микробными сообществами и тканью хозяина посредством сигналов, поступающих через иммунные механизмы. Микробное сообщество кожи представлено большим разнообразием бактерий, грибов, вирусов и эти микроорганизмы варьируются между отдельными людьми и различными участками кожи [1, 2]. На сегодняшний день, факторы, отвечающие за уникальную изменчивость микробиома, изучены лишь частично, но результаты научных исследований указывают на главенствующую роль генетических особенностей человека и влияние окружающей среды.

Подробные исследования микробиоты кожи человека начал проводить Клигман в 1950-е годы, используя модернизированные методы исследования культуры клеток [3]. В 2000 г. нобелевский лауреат Джошуа Ледерберг

предложил использовать термин «микробиом человека» для описания общего генома местных микроорганизмов (микрофлоры), колонизирующих организм в целом [4].

Вопросы терминологии «микробиота» и «микробиом» определены с точки зрения анатомической принадлежности. Так под термином «микробиота» понимают исторически сложившееся многообразие микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов) во всем макроорганизме, включая кожу, слизистые оболочки полостей рта, носа, дыхательных путей и др. [5], а термин «микробиом» обозначает совокупность микроорганизмов, объединенных одним органом или анатомической зоной. Таким образом, говоря о микробиоте кожи и ее придатков, используют понятие микробиом, подразумевая комплекс микроорганизмов, участвующих в сложном диалоге между кожей и внешней средой [6, 7].

Микробиом кожи

Микробиом кожи включает в себя две группы микроорганизмов. Первая – резидентные (постоянные) микроорганизмы, которые являются относительно фиксированным сообществом, так называемое ядро микробиома и обнаруживаются в коже рутинными методами. Считается, что ядро кожного микробиома состоит из комменсалов, и подразумевается, что эти микроорганизмы обычно непатогенные и, выполняют защитную функцию, а также обеспечивают постоянство состава микробиоты. Вторая группа – это транзиторные микроорганизмы, не присутствующие на коже постоянно, а, скорее всего, поступающие из окружающей среды и персистирующие на ней в течение нескольких часов или дней. В нормальном состоянии обе эти группы

непатогенны. Последние исследования показали, что микробиом здоровой кожи человека достаточно стабилен, несмотря на эндогенные и экзогенные воздействия [8].

Поверхностный рельеф кожи (анатомические зоны) достаточно сложная структура и этот фактор влияет на состав микробиома [9]. Так в интратригинозных локализациях популяции микроорганизмов подвергаются переменным эндогенным и экзогенным факторам: изменения влажности, температуры, pH, состава антимикробных пептидов (AMP) и липидов. Кроме того, такие кожные структуры, как волосяные фолликулы, сальные, эккринные и апокринные железы составляют дискретные ниши, содержащие собственную уникальную микробиоту [10]. Каждая анатомическая ниша обеспечивает отдельную экологическую микросреду, к которой адаптируются постоянные микробные сообщества. Выделяют четыре основных типа среды на коже человека: влажный, себорейный, сухой и другой (например, стопы). К влажным зонам относятся подмышечные впадины, внутренняя поверхность локтевого сгиба и паховые складки. К себорейным зонам относятся лоб, крылья носа, заушная область и спина, в то время как к сухим зонам относят верхнюю часть ягодич [11].

Благодаря последним генетическим исследованиям в области микробиологии удалось описать основные таксономические ранги микроорганизмов, или филы (phyla), внутри филы выделены также роды (genera) и виды (species). Анализируя топографическое разнообразие микробов, обитающих в этих нишах кожи человека при помощи филотипирования гена 16S рРНК, в настоящее время идентифицировано как минимум 19 типов микроорганизмов, входящих в состав бактериального микробиома. Так E. Grice и соавт. с помощью 16S рРНК филотипирования из образцов с 20 различных участков кожи от 10 здоровых добровольцев выявили 19 филы и 205 родов [12] и выделили четыре основных типа: *Actinobacteria* (51,8%), *Firmicutes* (24,4%), *Proteobacteria* (16,5%) и *Bacteroides* (6,3%) и три самых распространенных рода: *Corynebacteria*, *Propionibacteria* и *Staphylococci* [13].

У каждого микробного сообщества существуют предпочтительные естественные среды обитания в пределах разнообразных окружающих микросред на коже. Например, во влажных зонах, таких как пупочная зона или подмышечные впадины, отмечаются в основном грамположительные бактерии: *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*. В себацейных зонах обнаруживается большое количество липофильных видов, таких как *Propionibacteria*, которые адаптированы к богатой липидами анаэробной среде. В сухих зонах преимущественно встречаются *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Enhydrobacter* и *Streptococcus* [14].

Большинство исследований направлено на изучение бактериального состава микробиома, но микроорганизмы, живущие на коже человека, не ограничиваются только бактериями. Вирусы, грибы и членистоногие также составляют важную часть микробиома кожи. В небольшом исследовании с использованием филогенетического маркера 18S рРНК преобладающим в кожном микробиоме родом грибов оказался гриб рода *Malassezia*, а именно

M. globosa, *M. restricta* и *M. sympodialis* [15]. Грибы рода *Malassezia* липофильны, часто связаны с богатыми кожным салом участками кожи. Как и у бактерий, распределение *Malassezia* зависит от характеристик конкретной зоны обитания. Например, *M. globosa* преобладает на спине, затылке и паховых складках, в то время как *M. restricta* находится на волосистой части головы, в наружном слуховом проходе, заушных складках и межбровье. Различия внутри видов могут отражать потребность в липидах. Другие участки кожи, например стопы, колонизированы большим разнообразием микроорганизмов (например, *Aspergillus*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus* и *Epicoccum*) [16].

Как и грибы рода *Malassezia*, клещ *Demodex* преимущественно обнаруживается в себорейных зонах. В настоящий момент известно два вида клещей, обитающих на коже человека. *Demodex folliculorum* обнаруживается в волосяных фолликулах в группе с другими клещами того же вид, а клещ *Demodex brevis* живет в сальных или мейбомиевых железах, расположенных по краю век [17].

Многие независимые методы исследования показали, что бактерии представлены не только на поверхности кожи, но и в глубоких слоях эпидермиса, даже в дерме и подкожной жировой клетчатке. Эти слои имеют специфические микробиомные профили и содержат большое количество специализированных типов клеток, таких как дендритные клетки, меланоциты и клетки Лангерганса, каждая из которых экспрессирует уникальный набор паттернраспознающих рецепторов (PRRs), которые активно реагируют при взаимодействии с компонентами микроорганизма. Существует гипотеза, что представители микробиома в поверхностных слоях или придаточных структурах могут перемещаться в субэпидермальные слои посредством фагоцитоза [18].

Кожный барьер и микробиом играют ведущую роль в защите организма от внешних воздействий. Существует сбалансированное взаимодействие между организмом человека и резидентными и/или транзитными популяциями бактерий. Этот баланс постоянно подвергается воздействию экзогенных и эндогенных факторов, которые изменяют состав сообщества микроорганизмов и барьерную функцию кожи хозяина. Изменение этого равновесия называется дисбиозом [19].

Последние данные о состоянии микробиома при различных дерматозах позволили сделать заключение, что детализация состава микробиома в норме и при патологии может пролить свет на патогенез дерматоза, а особенности микробиома могут быть базисом для создания средств, способных восстанавливать нарушенное соотношение в сообществе микроорганизмов [6].

Микробиом кожи и атопический дерматит

Лежащие в основе патофизиологические процессы или генетически детерминированные изменения свойств рогового слоя могут привести к дисбиозу, который изменяет распространенность и разнообразие видов комменсалов, нарушающих барьерную функцию кожи и утяжеляет хронические кожные заболевания, одним из которых является атопический дерматит.

При АД исчезает генетическое разнообразие микробиома [20], а в патогенезе важную роль играет колонизация *S. aureus*, при этом подтверждена роль *S. aureus* в обострениях заболевания [21]. Негативная роль *S. aureus* связана с его протеолитической активностью и способностью нарушать многокомпонентную систему кожного барьера, а также активацию Т-клеток, стимуляцию дегрануляции базофилов, тучных клеток и продукции IgE [22]. *S. aureus* способен оказывать как прямое цитопатическое действие, так и влиять на функциональную активность компонентов локального врожденного и приобретенного иммунного ответа [23]. Важным фактором при АД является наличие поверхностных и секретируемых белков *S. aureus*, обладающих суперантигенными свойствами, которые выступают триггерами при обострении и играют ведущую роль в поддержании субклинического воспаления [24]. В случае преимущественного поражения волосистой части головы, лица и шеи при обострении АД (так называемый head-neck тип) рассматривают ведущую роль сенсibilизации к *Malassezia* [25].

Таким образом, способность микробного сообщества кожи оказывать влияние на физиологические процессы, протекающие в организме человека, участие в патологическом процессе при заболеваниях кожи, открывает новые точки приложения для терапевтического воздействия. В настоящее время именно в отношении разработок восстановления микробиома кожи лидирующие позиции занимают дерматокосметические средства.

Дерматокосметические средства LE SANTI и микробиом кожи

Микробиом является важной составляющей кожного барьера и представляет собой отдельную функциональную систему, находящуюся во взаимодействии с локальной иммунной системой. Микробиом выполняет целый ряд функций, но прежде всего это регуляция собственного состава, за счет поддержания постоянного состава комменсалов и элиминации патогенов.

Морфологический и микробный барьеры, также выступают мишенью для терапевтических воздействий (преимущественно это касается специализированной дерматокосметики). Сформированное в последние годы направление «восстановления микробиома» имеет две наиболее интересные стратегии: трансплантация аллогенных/аутологичных живых микроорганизмов и/или использование инактивированных физиологических микроорганизмов, либо лизатов, фрагментов клеточной стенки и сигнальных молекул, метаболитов. Лактобациллы и бифидобактерии являются классическими пробиотиками. компонентами постоянной микробиоты не только желудочно-кишечного тракта, но и кожи. Данные пробиотики обладают физиологическим эффектом действия, что подтверждается длительным опытом их применения (в гастроэнтерологии, в педиатрии, в дерматологии и др.).

Средства LE SANTI содержат уникальный биотический комплекс (BIOTIC COMPLEX), который содержит в своем составе фермент лизаты трех лактобактерий и пребиотики – инулин и трегалозу. Фермент лизаты не являются живыми

организмами и вводятся в рецептуру в соответствии с технологическим процессом и рекомендациями разработчиков компонентов, что обеспечивает им стабильность в рецептуре. Целый ряд биологически активных компонентов, содержащихся в лизатах кисломолочных бактерий, оказывают дополнительный эффект. Тейхоевая кислота, и липотейхоевая кислота и некоторые из липопротеидов оказывают противовоспалительные эффекты и влияние на Toll-like рецепторы и цитокины, участвуют, в модуляции иммунного ответа. Также в состав косметики LE SANTI входят пребиотики в виде полисахаридов растительного происхождения. Такие пребиотики утилизируются бактериями и используются в качестве субстрата их метаболизма, стимулируют рост и развитие собственной нормальной микробиоты; кроме того, они также демонстрируют, как показывает ряд исследований, собственные противовоспалительные эффекты. Так, инулин обладает значимым подавляющим эффектом на золотистый стафилококк.

Серия средств LE SANTI («Забота о микробиоме сухой кожи») предназначена для базового ежедневного ухода за кожей при атопическом дерматите, ксерозе различной этиологии. Имеются исследования, показывающие эффективность данных дерматокосметических средств в лечении пациентов с АД, при инволютивных изменениях и ксерозе [26–30].

Выводы

Под микробиомом подразумевают совокупность микроорганизмов и их геномных элементов в конкретной экологической нише. Микробиом кожи имеет важнейшее значение в развитии и нормальном функционировании иммунной системы кожи, а при нарушении может приводить к изменению реактивности иммунной системы и развитию воспаления, зуда и сухости кожи.

Атопический дерматит – распространённое хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, часто ассоциированное с другими проявлениями атопии в рамках «атопического марша» (бронхиальная астма, аллергический риносинусит, конъюнктивит, алиментарные проявления аллергии). В основе патогенеза атопического дерматита лежит сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью, нарушением функции эпидермального барьера, дисбалансом системы врождённого/адаптивного иммунитета и микробиомом кожи. При атопическом дерматите экзацербация кожного процесса напрямую связана с потерей микробного баланса и преобладанием определённого вида условно-патогенных микроорганизмов, чаще всего *Staphylococcus aureus* (при существенной роли, однако, контаминации низковирулентными условно-патогенными стрептококками, а также грибами видов – *Malassezia* и *Candida*).

Базовая терапия эмолентами – основной элемент успешной терапии атопического дерматита, а также дерматозов, сопровождающихся ксерозом. Наиболее эффективными являются эмоленты+, препятствующие трансэпидермальной потере влаги, восстанавливающие содержание естественного увлажняющего фактора, липидов и белков кожи, купирующие воспаление, обладающие противозудной

активностью, гармонизирующие процессы пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, а также нормализующие микробиом кожи.

На сегодняшний день изучение микробиома кожи лежит в основе разработки новых методов лечения, направленных на восстановление микробного баланса. Основные нозологии, состояния и дерматозы, где влияние дерматокосметики LE SANTI нового поколения на микробиоту кожи может быть ключевым: атопический дерматит, ксероз, зуд, экзематозные процессы – как симптом АД или самостоятельное заболевание.

Участники экспертного совета ознакомились с данными исследований [26–30] и рекомендуют расширение применения в клинической практике, дальнейшее обобщение данных по использованию дерматокосметики LE SANTI при различных воспалительных дерматозах в комплексе с основным стандартным лечением и в качестве средств реабилитации кожи в межрецидивный период.

Список литературы / References

- Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol* 2013; 21 (12): 660–8.
- Nakatsuji T, Chiang H, Jiang SB et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun* 2013; 4: 1431.
- Williamson P., Kligman A.M. A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. *J Invest Dermatol.* – 1965; 45: 498–503.
- Lederberg J. Infectious history. *Science.* – 2000; 288 (5464): 287–93.
- Consortium H.M.P. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486 (7402): 207–14.
- Аравийская А.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. *Вестник дерматологии и венерологии.* – № 3, 2016. – С. 102–109.
Araviiskaia A. R., Sokolovsky E. V. Microbiome: a new era in the study of healthy and pathologically altered skin. *Bulletin of dermatology and venereology.* – No. 3, 2016. – P. 102–109.
- Yasmine Belkaid, Julia A. Segre. Dialogue between skin microbiota and immunity (англ.) *Science.* – 2014–11–21. – Vol. 346, iss. 6212. – P. 954–959.
- Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol* 2013; 21 (12): 660–8.
- Gao Z., Tseng C.H., Pei Z., Blaser M.J. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (8): 2927–32.
- Grice EA, Kong HH, Renaud G et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res* 2008; 18: 1043–50.
- Ladizinski B, McLean R, Lee KC et al. The human skin microbiome. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1177–9.
- Grice E.A., Kong H.H., Conlan S. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324: 1190–2.
- Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9 (4): 244–53.
- Rosenthal M, Goldberg D, Aiello A et al. Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infect Genet Evol* 2011; 11: 839–48.

- Paulino L.C., Tseng C.H., Blaser M.J. Analysis of *Malassezia* microbiota in healthy superficial human skin and in psoriatic lesions by multiplex real-time PCR. *FEMS Yeast Res* 2008; 8: 460–71.
- Findley K., Oh, J., Yang J et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature* 2013; 498: 367–70.
- Lacey N., Ni Raghallaigh S., Powell F.C. Demodex mites-commensals, parasites or mutualistic organisms? *Nat Med* 2016; 22: 250–3.
- Nakatsuji T., Chiang H., Jiang S.B. et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun* 2013; 4: 1431.
- Dreno B., Araviiskaia E., Berardesca E. et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J EADV* 2016; 30: 2038–47.
- Baviera G., Leoni M.C., Capra L. et al. Micro biota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 436921.
- Meylan P., Lang C., Mermoud S., Johannsen A., Norenberg S., Hohl D. et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(12):2497–2504.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010; 22 (2): 125–37.
- Николаева М.Ю., Монахов К.Н., Соколовский Е.В. Нарушения микробиома кожи при атопическом дерматите и псориазе. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021; 97(6):33–43.
Nikolaeva M. Yu., Monakhov K. N., Sokolovsky E. V. Disturbances of the skin microbiome in atopic dermatitis and psoriasis. *Bulletin of dermatology and venereology.* 2021; 97(6):33–43.
- Brown M.M., Horswill A.R. *Staphylococcus epidermidis*—Skin friend or foe? *PLoS Pathog.* 2020; 16(11): e1009026.
- Kaga M., Sugita T., Nishikawa A. et al. Molecular analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities. *Mycoses* 2011. Jul; 54 (4): e24–8.
- Experience of usage of the innovational biotic complex as part of lipidrestoring cream in children with dry skin / D. V. Zaslavsky, A. V. Taganov, O. Pashkovskaya, D. V. Kozlova // 18th EADV Spring Symposium, Seville, 18–20 мая 2023 года. – Seville: European Academy of Dermatology and Venereology, 2023. – EDN NXUKUU.
- Сакания, Л.Р. Чувствительная кожа: что за этим стоит и как помочь пациенту? / Л.Р. Сакания, И.В. Оленич, И.М. Корсунская // *Медицинский алфавит.* – 2022. – № 8. – С. 75–78.
- Sakanina, L.R. Sensitive skin: what is behind it and how to help patients? / L.R. Sakanina, I.V. Olenich, I.M. Korsunskaya // *Medical alphabet.* – 2022. – No. 8. – P. 75–78.
- Каткова К.В., Плиева К.Т., Рамазанова Т.Р. и др. Псориаз кожи лица. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (25): 22–26.
Katkova K.V., Plieva K.T., Ramazanova T.R. and others. Psoriasis of the facial skin. *Effective pharmacotherapy.* 2022; 18(25):22–26.
- Заславский Д.В., Таганов А.В., Заславская Е.Д., Козлова Д.В. Опыт применения липидовосстанавливающего крема LE SANTI с содержанием биотического комплекса (БИОТИС КОМПЛЕКС) у детей с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита. «Дерматовенерология. Косметология», 2023(9) № 3 с. 280–281.
Zaslavsky D.V., Taganov A.V., Zaslavskaya E.D., Kozlova D.V. Experience of using lipid-restoring cream LE SANTI containing a biotic complex (BIOTIC COMPLEX) in children with mild and moderate atopic dermatitis. «*Dermatovenereology. Cosmetology*», 2023(9) No. 3 p. 280–281.
- 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.
Smirnova I.O., Khazhomiya K.D., Ptashnikova P.D., Smirnova O.N. Skin microbiome and the possibilities of bacteriotherapy (using the example of skin aging and atopic dermatitis). *Medical alphabet.* 2023;(24):20–26.

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна. ORCID: 0000-0002-5044-5265
Львов Андрей Николаевич. ORCID: 0000-0002-1875-4010
Аравийская Елена Ровальдовна. ORCID: 0000-0002-6378-8582
Бакулев Андрей Леонидович. ORCID: 0000-0002-1450-4942
Кохан Муза Михайловна. ORCID: 0000-0001-6353-6644
Матушевская Елена Владиславовна. ORCID: 0000-0003-4583-0617
Мурашкин Николай Николаевич. ORCID: 0000-0003-2252-8570
Олисова Ольга Юрьевна. ORCID: 0000-0003-2482-1754
Охлопков Виталий Александрович. ORCID: 0000-0002-3515-6027
Самцов Алексей Викторович. ORCID: 0000-0002-9458-0872
Смирнова Ирина Олеговна. ORCID: 0000-0001-8584-6151
Соколовский Евгений Владиславович. ORCID: 0000-0001-7610-6061
Тамразова Ольга Борисовна. ORCID: 0000-0003-3261-6718

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

About authors

Kruglova Larisa S. ORCID: 0000-0002-5044-5265
Lvov Andrey N. ORCID: 0000-0002-1875-4010
Arabian Elena R. ORCID: 0000-0002-6378-8582
Bakulev Andrey L. ORCID: 0000-0002-1450-4942
Kokhan Muza Mikhailovna. ORCID: 0000-0001-6353-6644
Matushevskaya Elena V. ORCID: 0000-0003-4583-0617
Murashkin Nikolay N. ORCID: 0000-0003-2252-8570
Olisova Olga Yu. ORCID: 0000-0003-2482-1754
Okhlopov Vitaly A. ORCID: 0000-0002-3515-6027
Samstov Alexey V. ORCID: 0000-0002-9458-0872
Smirnova Irina O. ORCID: 0000-0001-8584-6151
Sokolovsky Evgeniy V. ORCID: 0000-0001-7610-6061
Tamrazova Olga B. ORCID: 0000-0003-3261-6718

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Матушевская Е.В., Мурашкин Н.Н., Олисова О.Ю., Охлопков В.А., Самцов А.В., Смирнова И.О., Соколовский Е.В., Тамразова О.Б. Микробиом кожи и атопический дерматит (Резолюция Совета Экспертов). *Медицинский алфавит.* 2024; (9): 97–100. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-97-100>

For citation: Kruglova L.S., Lvov A.N., Araviiskaia E.R., Bakulev A.L., Kokhan M.M., Matushevskaya E.V., Murashkin N.N., Olisova O.Yu., Okhlopov V.A., Samstov A.V., Smirnova I.O., Sokolovsky E.V., Tamrazova O.B. Skin microbiome and atopic dermatitis (Resolution of the Council of Experts). *Medical alphabet.* 2024; (9): 97–100. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-97-100>



Динамика показателей эпидермального барьера и биомеханических показателей кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения липидовосстанавливающего крема с содержанием биотического комплекса

Д. В. Заславский¹, А. В. Таганов², А. В. Молочков², Е. Д. Заславская¹, Ю. Б. Беленькова³,
К. А. Климова¹, Д. В. Козлова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

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

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Эмоллиенты являются неотъемлемой частью терапии пациентов с атопическим дерматитом. Наиболее эффективными будут являться эмоллиенты нового поколения – так называемые эмоллиенты плюс, нормализующие микробиом кожи. Оценить их эффективность можно с помощью определения показателей эпидермального барьера (увлажненность, жирность, pH) и эластичности кожи.

Цели и задачи. Оценить эффективность и безопасность крема липидовосстанавливающего LE SANTI с содержанием биотического комплекса у детей с атопическим дерматитом.

Материал и методы. С августа по декабрь в наблюдательной программе по оценке эффективности и безопасности липидовосстанавливающего крема LE SANTI участвовали 25 детей (9 девочек, 36% и 16 мальчиков, 64%) в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст 9,2 года) с атопическим дерматитом. В течение 21 дня пациенты дважды в день наносили крем липидовосстанавливающий LE SANTI, им было проведено 6 визитов, в ходе которых осуществлялся сбор данных анамнеза, нежелательных явлений, осмотр, определение показателей эпидермального барьера (влажность, жирность, pH), биомеханических характеристик (эластичности) кожи, а также оценка степени тяжести заболевания (SCORAD) и качества жизни (CDLQI). На 6 визите у пациентов была проведена оценка удовлетворенности от применения крема.

Результаты. Все участники наблюдательной программы завершили участие в срок. В рамках наблюдательной программы отмечалось повышение увлажненности и жирности кожи в 3 и 3,5 раз соответственно, смещение показателя pH в сторону кислой среды на 18%, повышение показателя эластичности на 30%, снижение индексов SCORAD и CDLQI в 1,9 раз и более чем в 3 раза соответственно. У пациентов не отмечалось нежелательных явлений, оценка удовлетворенности от применения крема составила 4,78 балла из 5 возможных.

Выводы. Крем липидовосстанавливающий LE SANTI может быть рекомендован для включения в схему терапии атопического дерматита в качестве базового наружного средства, отвечающего всем требованиям в отношении эффективности и безопасности для детей с атопическим дерматитом, а также в качестве базового ухода в период ремиссии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атопический дерматит, микробиом, эластичность кожи, показатели эпидермального барьера, липидовосстанавливающий крем, биотический комплекс

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Средства на проведение наблюдательной программы были выделены компанией АО «ВЕРТЕКС»

Change of epidermal barrier parameters and biomechanical parameters of the skin in children with atopic dermatitis during the use of a lipid-restoring cream containing biotic complex

D. V. Zaslavsky¹, A. V. Taganov², A. V. Molochkov², E. D. Zaslavskaya¹, J. B. Belenkova³,
K. A. Klimova¹, D. V. Kozlova¹

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Emollients are an integral part of the therapy for patients with atopic dermatitis. The most effective will be the new generation of emollients – emollients plus, which normalize the skin microbiome. Their effectiveness can be assessed by determining the parameters of the epidermal barrier (hydration, sebum level, pH) and skin elasticity.

Objectives. To evaluate the effectiveness and safety of a lipid-restoring cream containing a biotic complex LE SANTI in children with atopic dermatitis.

Material and methods. From August to December, 25 children (9 girls, 36% and 16 boys, 64%) aged from 3 to 17 years (average age 9.2 years) with atopic dermatitis participated in an observational program to evaluate the effectiveness and safety of a lipid-restoring cream LE SANTI. For 21 days, patients applied the cream twice a day, they had 6 visits, during which was collected their medical history, adverse events, physical examination, determined indicators of the epidermal barrier (hydration, sebum content, pH), biomechanical characteristics (skin elasticity), and also severity of disease (SCORAD) and quality of life (CDLQI). At visit 6, patients were assessed for satisfaction with the use of the cream.

Results. All participants of the observation program completed their participation on time. As part of the observational program, there was an increase in skin hydration and sebum level by 3 and 3.5 times, respectively, pH level turned to the acidic values by 18%, an increase in elasticity by 30%, a decrease in SCORAD and CDLQI indices by 1.9 times or more 3 times respectively. The patients did not experience any adverse events; the satisfaction rating from the use of the cream was 4.78/5.

Conclusions. Lipid-restoring cream LE SANTI can be recommended for inclusion in the treatment regimen for atopic dermatitis as a basic external agent that meets all the requirements for effectiveness and safety for children with atopic dermatitis, as well as basic care during remission.

KEY WORDS: atopic dermatitis, microbiome, skin elasticity, epidermal barrier indicators, lipid-restoring cream, biotic complex

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

Funding: Funds for the observation program were allocated by JSC "Vertex".

Введение

Атопический дерматит – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Для атопического дерматита характерна сухость кожных покровов, что является клиническим проявлением дефектов эпидермального барьера. На сегодняшний день разработаны аппаратные методики, с помощью которых можно провести точное измерение показателей эпидермального барьера, таких как увлажненность кожи, жирность, кислотность, эластичность [2, 3]. Увлажненность кожи – показатель эпидермального барьера, отражающий содержание воды в роговом слое. Показатель жирности кожи оценивает уровень вырабатываемого кожного сала. Увлажненность и жирность кожи играют важную роль в формировании эпидермального барьера в силу того, что липиды в коже обладают влагоудерживающей функцией. Когда баланс между количеством воды и липидов в коже нарушается, возникает сухость кожи, которая в свою очередь является ведущим симптомом атопического дерматита [4, 5]. Показатель кислотности кожи также является чувствительной и динамичной характеристикой эпидермального барьера, основная функция которой – неспецифическая антимикробная защита кожи. Известно, что у пациентов с атопическим дерматитом уровень кислотности кожи приближен к нейтральному, что отражает высокую подверженность вторичному инфицированию кожи [6]. Эластичность кожи является показателем, отражающим биомеханические свойства кожи. По результатам немногочисленных исследований по изучению уровня эластичности, проводимых среди пациентов с атопическим дерматитом, было отмечено, что у больных атопическим дерматитом данный показатель ниже, чем у здоровых индивидуумов [2, 7, 8]. Методом оценки степени тяжести атопического дерматита является валидизированная шкала SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis). Примечательно, что индекс объединяет как объективные, так и субъективные проявления (зуд, нарушения сна) [9].

Важнейшим параметром для динамической оценки у пациента с атопическим дерматитом в ходе лечения является уровень качества жизни, так как данное заболевание оказывает выраженное влияние на различные сферы жизнедеятельности больного, причем степень влияния напрямую зависит от тяжести проявлений дерматоза. На сегодняшний день в сфере дерматовенерологии существует несколько вариантов опросников для оценки качества жизни, зависящих от возраста пациента (DLQI – Dermatological Life Quality Index; CDLQI – Children Dermatological Life Quality Index) или конкретного заболевания [10, 11].

Цели и задачи

Целью данной наблюдательной программы было подтвердить экстренную и долгосрочную эффективность применения

косметического средства – липидовосстанавливающего крема LE SANTI с содержанием биотического комплекса при атопическом дерматите у детей, подтвердить положительное влияние средства на корнеометрические (рН; жирность; увлажненность) и биомеханические (эластичность) характеристики кожи, а также оценить динамику субъективных проявлений заболевания и качества жизни у пациентов.

Дизайн исследования

Перспективная одноцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности и безопасности применения «LE SANTI®» Крем липидовосстанавливающий интенсивное питание с обновленной формулой BIOTIC COMPLEX.

BIOTIC COMPLEX LE SANTI включает в себя набор из трёх инактивированных бактерий – *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, и пребиотиков – инулин и трегалоза. 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 фармацевтическая компания «ВЕРТЕКС» – это комбинирование их в комплексе для обеспечения синергического действия в стремлении достичь наилучшего клинического эффекта.

В состав крема липидовосстанавливающего LE SANTI также входит также масло Ши, пантенол, сквалан и витамин Е, таким образом крем удовлетворяет все потребности атопичной кожи – восполняет её липидный барьер, способствует регенерации кожи, создает окклюзию и предотвращает ТЭПВ.

Материал и методы

Наблюдательная программа была проведена на базе Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета в период с августа по декабрь 2023 года. В программу были включены 25 детей (9 девочек-36% и 16 мальчиков-64%) с диагнозом атопический дерматит средней и легкой степени тяжести в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст-9,2 года). Все пациенты на момент начала участия в наблюдательной программе завершили основной этап диагностических и лечебных мероприятий и в рамках наблюдательной программы получали эмомент в виде крема липидовосстанавливающего с содержанием биотического комплекса 2 раза в сутки. За период участия в наблюдательной программе пациенты не получали антибиотиков, про/пребиотиков, не использовали топические глюкокортикостероиды, а также

ингибиторы кальциневрина (пимекролимус/такролимус). Длительность наблюдения за каждым конкретным пациентом составляла 21 ± 3 день, в рамках которого было проведено 6 визитов. На первом визите пациентам проводилось разъяснение вопросов, касающихся мероприятий наблюдательной программы и правил участия, после чего пациенты давали свое письменное информированное согласие на участие в наблюдательной программе. В дальнейшем проводилась беседа с пациентом старше 15 лет или с его законным представителем, в ходе которой происходил сбор демографических данных, жалоб, данных анамнеза заболевания, информации о предшествующих методах лечения, сопутствующих заболеваниях и принимаемых лекарствах за последние 3 месяца. По завершении беседы врач-исследователь проводил физикальный осмотр по органам и системам, проводил оценку кожного статуса и расчет степени тяжести атопического дерматита с помощью индекса SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis), предоставлял заполнить опросник CDLQI (Children Dermatologic Quality of Life – индекс детского дерматологического качества жизни. В дальнейшем оценка степени тяжести повторно проводилась на 4 визите (7 день), 5 визите (14 ± 2 дня) и 6 визите (21 ± 3 дня), оценка качества жизни – на 5 и 6 визите соответственно.

Методика проведения измерений

На каждом визите пациенту проводилось измерение эластичности кожи и показателей эпидермального барьера (рН, увлажненность, жирность) в области подколенной ямки с помощью системы для диагностики кожи Multi Skin Test Center 750 (Germany), оснащенной программным обеспечением Complete Skin Investigation (CSI). Следует отметить, что в рамках мероприятий первого визита после первично проведенных измерений эпидермального барьера и эластичности кожи пациенты наносили крем липидовосстанавливающий интенсивное питание с содержанием биотического комплекса и затем измерения повторяли спустя 2 часа. В остальном измерения проводились на 2 визите (через 24 часа), 3 визите (72 часа), 4 визите (7 день), 5 визите (14 день ± 2 дня) и 6 визите (21 день ± 3 дня). Перед измерениями пациенты находились в кабинете в состоянии покоя в течение часа, а также в течение 4 и более часов избегали контакта с водой и нанесения на кожу любых топических средств. Непосредственно процесс измерения показателей эластичности и эпидермального барьера проводился в стандартных условиях окружающей среды, а именно при температуре $20\text{--}22$ °C и уровне влажности не ниже 40% и не превышающем 60%. Измерение показателя эластичности проводилось с помощью специализированного датчика вакуумного типа, который при перпендикулярном прижатии к коже формировал отрицательное давление в 400 мбар, благодаря чему кожа «всасывалась» внутрь измерительного отверстия датчика (диаметром 2 мм). В процессе измерения эластичности кожи необходимо было держать датчик в неподвижном положении в течение 6 секунд, до завершения процесса измерения и звукового сигнала. Непосредственно процесс измерения эластичности датчиком длился 6 секунд, 3 из которых составляли фазу всасывания кожи и 3 – «релаксации».

Результаты измерения определялись по высоте кожного бугорка внутри датчика, который фиксировал его оптическим методом во время всасывания и релаксации. В целом, метод оценивал способность кожи сопротивляться всасыванию (пластичность) и возвращаться в исходное состояние (эластичность). Результат измерения отображался на экране в программном обеспечении CSI в (E=%). Расчет результата происходил с помощью формулы, в которой (a) – уровень сопротивления кожи и (b) – уровень восстановления кожи: $(a-b)/a \times 100 = E(\%)$. Интерпретация результатов линейна, и чем ближе полученный результат к 100%, тем более здоровой по показателю эластичности является кожа.

Для определения показателей эпидермального барьера проводили измерения увлажненности (корнеометрия), жирности (себуметрия) и кислотности кожи. Уровень увлажненности кожи определяли контактным методом с помощью специализированного датчика корнеометра. Датчик прикладывали контактной поверхностью к участку кожи перпендикулярно и надавливали до достижения ограничителя. Результат отображался в окне программного обеспечения и составлял от 0 до 100 условных единиц совместно с интерпретацией полученного значения. Себуметрия проводилась фотометрическим методом с помощью специализированной кассеты, на конце которой располагалась матовая синтетическая пленка толщиной 0.1 мм, площадью 64 мм². Для следующего измерения лента должна быть промотана смещением триггера вниз вдоль длинной стороны кассеты, чтобы над участком измерения был чистый отрезок ленты, после чего использованная пленка заматывается на катушку внутри кассеты. Измерения происходило в 2 фазы: нулевую и измерительную. В нулевую фазу необходимо до упора вставить конец измерительной кассеты в специализированное отверстие аппарата для фотометрической фиксации базовой прозрачности ленты, затем после включения таймера с обратным 10-секундным отсчетом в программном обеспечении запускалась измерительная фаза: необходимо плотно прижать ленту к измеряемому участку кожи и затем вернуть в выемку на основном блоке аппарата для фотометрической фиксации изменения прозрачности ленты. Результат отображался на экране в программном обеспечении и варьировал от 0 до 99 условных единиц. Также отображались референсные значения, зависящие от возраста, пола, измеряемого участка кожи. Измерение кислотности кожи проводилось с помощью специализированного датчика – рН-метра. Перед измерением датчик из буферного раствора перемещали в раствор дистиллированной воды для промывания, затем удаляли избыток влаги и прикладывали измерительную поверхность датчика с электродом к измеряемому участку кожи и нажимали на кнопку на боковой поверхности датчика для запуска измерения. Измерения уровня рН также называется определением водородного показателя и основывается на определении концентрации ионов водорода в растворе. Значение рН варьирует от 0 до 14, при этом для здоровой кожи характерен показатель 4,5–5,5.

Полученные результаты вносили в программу Excel, в которой в последующем осуществлялась статистическая обработка результатов.

Таблица 1

Базовые, промежуточные и итоговые результаты измерений показателей эпидермального барьера, качества жизни и индекса степени тяжести атопического дерматита

№ визита	Значение/параметры	pH	Увлажненность	Жирность	Эластичность	SCORAD	CDLQI
1(1)*	минимальное	5,9	6,3	0,2	39,3	18,1	4
	среднее	6,5	12,3	0,9	64,9	26,1	12,1
	максимальное	6,9	20,1	2,3	81,5	33,4	19
1(2)*	минимальное	5,8	10,1	0,4	44,7	-	-
	среднее	6,3	16,8	1,3	67,8	-	-
	максимальное	6,9	26,5	3,7	79,5	-	-
2	минимальное	5	11,5	0,5	43,4	-	-
	среднее	6	19,5	1,4	69,5	-	-
	максимальное	6,5	30,3	3,9	84,3	-	-
3	минимальное	5,6	14,4	0,8	41,9	-	-
	среднее	6	22,7	1,9	74,6	-	-
	максимальное	6,5	35,4	4,6	89,5	-	-
4	минимальное	5,5	20,8	1,2	50,4	15,1	-
	среднее	5,8	27,8	2,3	79,2	21,2	-
	максимальное	6,1	39,7	5,1	93,3	29,5	-
5	минимальное	5,4	24,5	1,4	56,4	11,8	4
	среднее	5,6	32,7	2,9	83	17,5	8,3
	максимальное	5,9	43,1	5,9	95,8	23,1	14
6	минимальное	5,1	27,8	1,9	62,7	8,3	2
	среднее	5,5	37,6	3,3	87,4	14	3,5
	максимальное	5,6	49,1	5,7	98,1	20,3	6

Примечания: *1(1) – первичное измерение показателей эпидермального барьера и эластичности, проводимое на 1 визите; *1(2) – измерения показателей эпидермального барьера, проводимые на первом визите через 2 часа после нанесения липидовосстанавливающего крема.

Результаты

Все 25 (100%) участников наблюдательной программы завершили участие в наблюдательной программе по выполнению 6 визита. Во время наблюдательной программы нежелательные явления у пациентов, получавших в качестве наружной терапии липидовосстанавливающий крем 2 раза в день в течение 21 дня – отсутствовали.

Базовые, промежуточные и итоговые результаты измерения показателей эпидермального барьера, эластичности, SCORAD и CDLQI представлены в таблице 1.

Среднее значение pH в группе смещалось в кислую среду от 6,5 в начале лечения до 5,5 (на 18%) по окончании наблюдательной программы (рис. 1). Данная тенденция присутствовала у всех пациентов группы наблюдения. Среднее значение увлажнения кожи изменялось в процессе лечения и характеризовалось увеличением показателя увлажненности. Увлажненность кожи увеличилась в 3 раза (от 12,3 условных единиц в начале до 37,6 условных единиц в конце наблюдения, рис. 2). Среднее значение жирности кожи изменялось в процессе лечения

и характеризовалось увеличением данного показателя по окончании наблюдательной программы. Насыщение кожи липидами (жирность) увеличилось более чем в 3,5 раза (от 0,9 условных единиц в начале до 3,3 условных единиц в конце наблюдения, рис. 3).

Средние показатели эластичности кожи увеличились на 30% (от 64,9 условных единиц в начале до 87,4 в конце наблюдательной программы, рис. 4).



Рисунок 1. Динамическая оценка уровня кислотности (pH) кожи в группе наблюдения. Ось ординат разделена согласно единицам шкалы кислотности и ограничена от 0 до 8 так как другие значения неприменимы в рамках оценки кислотности кожи. Черная кривая отображает динамику минимальных значений показателя (наиболее «кислых»), полученных на каждом визите. Оранжевые столбцы демонстрируют средние значения показателя кислотности по результатам каждого визита. Фиолетовая кривая демонстрирует максимальные значения (наиболее «щелочные»), полученные на каждом визите (на 1 визите измерения проводились дважды – до нанесения крема и через 2 часа после).

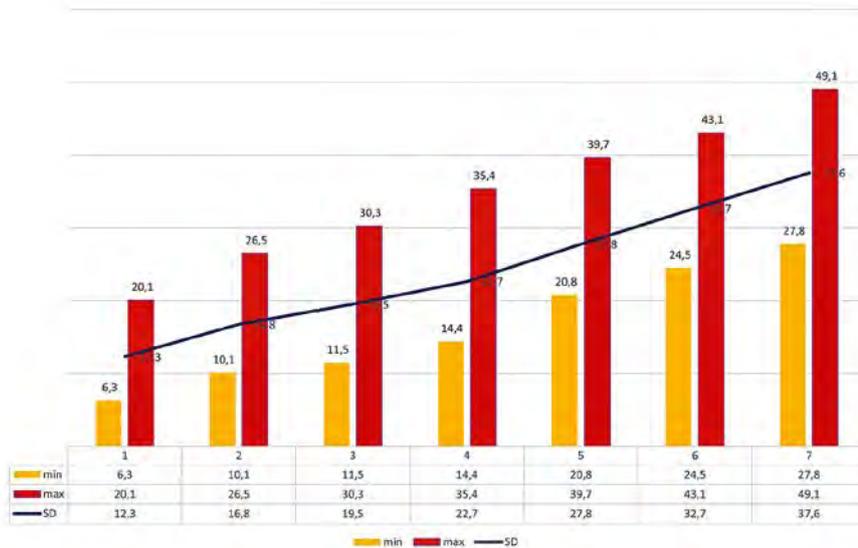


Рисунок 2. Динамическая оценка уровня увлажненности кожи в группе наблюдения. Ось ординат разделена согласно условным единицам, в которых отображались результаты измерения показателя корнеометром диагностической системы Multi Skin Test Center 750 в программном обеспечении CSI. Желтые столбцы отображают минимальный результат, полученный на каждом визите; красные – максимальный. Черная кривая отображает средние значения показателя увлажненности, полученные на каждом визите (на 1 визите измерения проводились дважды – до нанесения крема и через 2 часа после).

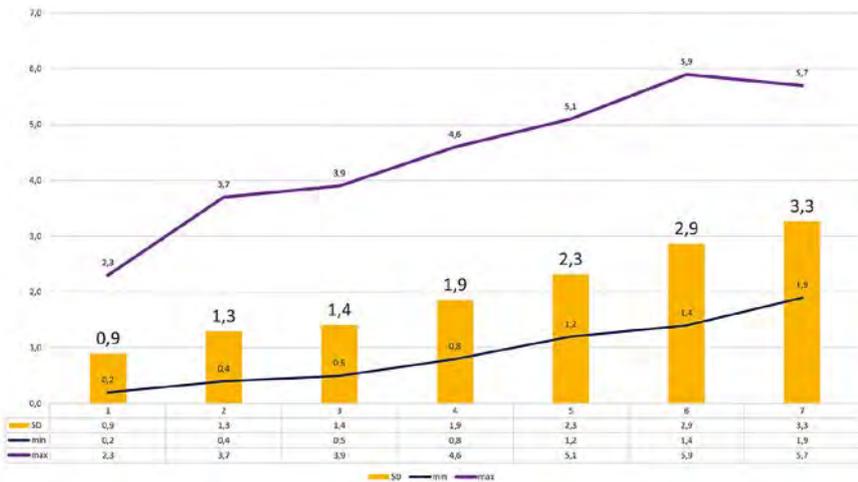


Рисунок 3. Динамическая оценка себуметрии (определения уровня кожного сала). Ось ординат разделена согласно условным единицам, в которых отображались результаты измерения себуметрии диагностической системы Multi Skin Test Center 750 в программном обеспечении CSI. Синяя кривая демонстрирует минимальные результаты, полученные в рамках каждой серии измерений; фиолетовая – максимальные. Желтые столбцы отображают средние значения полученных результатов себуметрии (на 1 визите измерения проводились дважды – до нанесения крема и через 2 часа после).



Среднее значение индекса SCORAD снизилось в процессе лечения в 1,9 раз (от 26,2 до 14,0 баллов), что отразило положительную динамику течения кожного процесса (рис. 5, б а, б).

Среднее значение CDLQI (The Children’s Dermatology Life Quality Index) снижалось в процессе лечения (от 12,1, до 3,5), что демонстрировало положительную динамику, которая характеризовалась уменьшением данного индекса более чем в 3 раза по окончании наблюдательной программы (рис. 7).

Общая удовлетворенность от использования крема в группе наблюдения составила – 4,78/5.

Обсуждение

На основании результатов измерения показателей эпидермального барьера можно сделать вывод о положительном влиянии липидовосстанавливающего крема LE SANTI с содержанием биотического комплекса на уровень увлажненности, жирности и кислотности кожи. Важно отметить, что данная наблюдательная программа подтвердила результаты прошлых исследований, оценивающих динамику данных показателей у детей с атопическим дерматитом, получающих липидовосстанавливающий крем с содержанием биотического комплекса [12–14]. Показатели эпидермального барьера связаны с динамикой клинических проявлений, которые в свою очередь были зарегистрированы с помощью индекса SCORAD.

Примечательно, что действие эмульгента, который получали участники наблюдательной программы, было направлено на восстановление кислотности кожи, уровня воды и липидов в роговом слое, но также и на восстановление микробиомного состава кожи. В последнее время многие исследования

Рисунок 4. Динамическая оценка эластичности кожи в группе наблюдения. На оси ординат отображены условные единицы показателя эластичности, в которых отображались результаты измерения данного показателя системой Multi Skin Test Center 750 в программном обеспечении CSI. Желтые столбцы демонстрируют минимальные значения, полученные на каждом визите. Черная кривая отображает максимальные значения эластичности, полученные по результатам каждого визита. Фиолетовые столбцы соответствуют средним значениям результатов измерения эластичности кожи, полученным на каждом визите (на 1 визите измерение было проведено дважды: до нанесения крема и через 2 часа после нанесения).

посвящены изучению роли микробиома кожи в развитии атопического дерматита [15]. Следует отметить, что система микробиом-кожа представлена пробиотиками – непосредственно микроорганизмами, пребиотиками – питательными веществами и постбиотиками – продуктами жизнедеятельности пробиотиков [16]. В частности постбиотики, вырабатываемые пробиотиками, могут оказывать влияние на кислотность кожи – фактор неспецифической антимикробной защиты. Это крайне важно для пациентов с атопическим дерматитом, потому как их кожа лишена достаточного количества антимикробных пептидов и имеет уровень pH, приближенный к нейтральному (при норме 4,5–5,5) [14, 17]. Также известно, что микробиомное разнообразие самостоятельно обеспечивает защиту от патогенных микроорганизмов в коже за счет конкуренции за питательные вещества с представителями патогенной флоры. Потому при дефиците представителей микробиома у лиц с атопическим дерматитом кожу часто колонизирует *Staphylococcus Aureus*, что в свою очередь приводит к обострению течения заболевания [11, 18].

Отличительной характеристикой данного исследования была оценка биомеханического статуса кожи, а именно эластичности. Эластичность кожи является динамичной характеристикой, зависимой от многих факторов. Согласно полученным результатам наблюдательной программы можно сделать вывод о том, что в начале наблюдения при более интенсивных проявлениях атопического дерматита у пациентов определялись более низкие значения показателя, чем в конце наблюдательной программы, на фоне улучшения состояния кожи. Учитывая то, что показатель эластичности повышался совместно с разрешением высыпаний, а также с повышением уровня увлажненности и жирности кожи, целесообразно отметить взаимосвязь между данными характеристиками кожи.

Заключение

Использование липидовосстанавливающего крема LE SANTI с содержанием биотического комплекса в составе базисной терапии атопического дерматита оказало позитивное влияние на корнеометрические характеристики



Рисунок 5. Динамическая оценка индекса SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) в группе наблюдения проводилась на 1, 4–6 визитах. Желтая кривая демонстрирует минимальные значения индекса SCORAD, зарегистрированные на 1, 4–6 визитах; красная кривая – максимальные. Фиолетовые столбцы соответствуют средним значениям результатов расчета индекса SCORAD, полученных на 1, 4–6 визитах.



Рисунок 6а.

Рисунок 6 б.

Рисунок 6а. Пациентка 17 лет с диагнозом атопический дерматит. На клинической фотографии представлены разгибательные поверхности коленного сустава – На первом визите у пациентки на коже разгибательной поверхности коленных суставов определяются эритематозно-сквамозные очаги, красного цвета, с нечеткими границами, диаметром 20 см, на поверхности элементов определяется шелушение, также определяется лихенификация и линейные эксфолиации. Рисунок 6 б. На 6 визите у пациентки отмечается разрешение высыпаний, эпителизация эксфолиаций, частичное разрешение лихенификации.

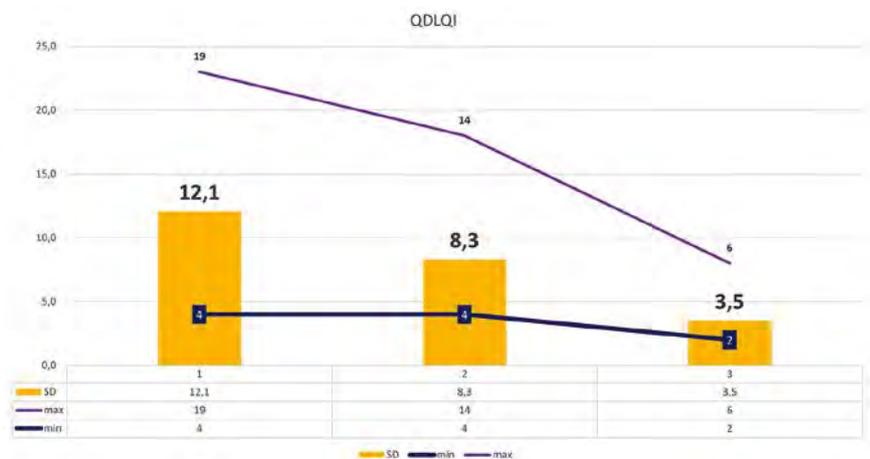


Рисунок 7. Динамическая оценка детского индекса качества жизни CDLQI проводилась на 1, 5 и 6 визитах. Синяя кривая демонстрирует минимальные значения показателя, полученные на каждом визите; фиолетовая – максимальные. Желтые столбцы соответствуют средним значениям результатов оценки индекса.

кожи: рН (смещение в кислую среду), увлажненности и насыщенности липидами, а также на биомеханические – эластичность кожи. В ходе наблюдательной программы отмечалась положительная динамика в течении кожного процесса, характеризовавшаяся значительным улучшением клинического статуса по индексу SCORAD, от значительного снижения до полного исчезновения клинических симптомов (эритема, сухость, зуд, шелушение, регресс кожных проявлений) и улучшением качества жизни (CDLQI). Примечательно, что в ходе наблюдательной программы нежелательных явлений не было зарегистрировано. Удовлетворенность от использования данного наружного средства по результатам анкетирования можно оценить как отличную.

Крем липидовосстанавливающий интенсивное питание LE SANTI® с обновленной формулой BIOTIC COMPLEX может быть рекомендован для включения в схему терапии атопического дерматита в качестве базового наружного средства, отвечающего всем требованиям в отношении эффективности и безопасности для детей с атопическим дерматитом, а также в качестве базового ухода в период ремиссии.

Список литературы / References

1. Детская дерматология: Руководство для врачей / И. А. Горланов, Л. М. Леина, И. П. Мильявская, Д. В. Заславский. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 676 с. – ISBN 978–5–9704–6482–3. – DOI 10.33029/9704-6482-3-DDR-2022-1-676
2. Pediatric dermatology: A guide for doctors / I. A. Gorlanov, L. M. Leina, I. P. Milyavskaya, D. V. Zaslavsky. – Moscow: GEOTAR-Media, 2022. – 676 p. – ISBN 978–5–9704–6482–3. – DOI 10.33029/9704-6482-3-DDR-2022-1-676
3. Montero-Vilchez T, Cuenca-Barrales C, Rodríguez-Pozo JA, Díaz-Calvillo P, Tercedor-Sánchez J, Martínez-López A, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Epidermal Barrier Function and Skin Homeostasis in Atopic Dermatitis: The Impact of Age. *Life (Basel)*. 2022 Jan 17;12(1):132. doi: 10.3390/12010132. PMID: 35054525; PMCID: PMC8779900
4. Родионов, А. Н. Экзематозные (спонгиозные) дерматозы: Иллюстрированное руководство для врачей / А. Н. Родионов, Д. В. Заславский, А. А. Сыдинов. – Москва: ОО «ФАРМТЕК», 2018. – 192 с. – ISBN 978–5–8493–0399–4
5. Rodionov, A. N. Eczematous (spongiotic) dermatoses: An illustrated guide for doctors / A. N. Rodionov, D. V. Zaslavsky, A. A. Sydikov. – Moscow: FARMTEK LLC, 2018. – 192 p. – ISBN 978–5–8493–0399–4
6. Güneş H, Nazik H, Özkars MY, Parlak N, Yıldız A, Duyuran Ö, Yalçın BA. The assessment of skin sebum and moisture content of infants with atopic dermatitis. *Turk J Med Sci*. 2020 Jun 23;50(4):844–848. doi: 10.3906/sag-1912-56. PMID: 32283889; PMCID: PMC7379435
7. Berardesca E, Fidei D, Borrioni G, Rabbiosi G, Maibach H. In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(5):400–4. PMID: 1980973

Сведения об авторах

- Заславский Денис Владимирович**, Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии¹. E-mail: venerology@gmail.com. eLibrarySPIN: 58329510. ORCID: 0000-0001-5936-6232
- Таганов Алексей Викторович**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института². E-mail: matf87177@yandex.ru. eLibrarySPIN: 1191-8991. ORCID: 0000-0001-5056-374X
- Молочков Антон Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института². E-mail: antmd@yandex.ru. eLibrarySPIN: 8853-5050. ORCID: 0000-0002-6456-998X
- Заславская Елизавета Денисовна**, студентка 4 курса¹. E-mail: zaslavliza@gmail.com. eLibrarySPIN: 3783-8565. ORCID: 0000-0002-7434-3634
- Беленькова Юлия Борисовна**, студентка³. E-mail: beliyulya@mail.ru
- Климова Кристина Алексеевна**, студентка 6 курса¹. E-mail: Kristina-klimova-2000@mail.ru. ORCID: 0009-0000-0425-0304
- Козлова Дарья Васильевна**, старший лаборант кафедры дерматовенерологии¹. E-mail: dashauchenaya@yandex.ru. eLibrarySPIN: 3783-8565 ORCID: 0000-0002-6942-2880

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

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

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

Автор для переписки: Заславский Денис Владимирович. E-mail: venerology@gmail.com

Для цитирования: Заславский Д. В., Таганов А. В., Молочков А. В., Заславская Е. Д., Беленькова Ю. Б., Климова К. А., Козлова Д. В. Динамика показателей эпидермального барьера и биомеханических показателей кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения липидовосстанавливающего крема с содержанием биотического комплекса. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 102–108. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-102-108>

6. Panther DJ, Jacob SE. The Importance of Acidification in Atopic Eczema: An Underexplored Avenue for Treatment. *J Clin Med*. 2015 May 18;4(5):970–8. doi: 10.3390/jcm4050970. PMID: 26239459; PMCID: PMC4470210
7. Montero-Vilchez T, Segura-Fernández-Nogueras MV, Pérez-Rodríguez I, Soler-Gongora M, Martínez-López A, Fernández-González A, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Skin Barrier Function in Psoriasis and Atopic Dermatitis: Transepidermal Water Loss and Temperature as Useful Tools to Assess Disease Severity. *J Clin Med*. 2021 Jan 19;10(2):359. doi: 10.3390/jcm10020359. PMID: 33477944; PMCID: PMC7833436
8. Yazdanparast T, Yazdani K, Humbert P, Khatami A, Nasrollahi SA, Firouzabadi L, Firooz A. Biophysical Measurements and Ultrasonographic Findings in Chronic Dermatitis in Comparison with Uninvolved Skin. *Indian J Dermatol*. 2019 Mar-Apr;64(2):90–96. doi: 10.4103/ijd.IJD_464_17. PMID: 30983602; PMCID: PMC6440184
9. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31. doi: 10.1159/000247298
10. Chernyshov P, de Korte J, Tomas-Aragones L, Lewis-Jones S. EADV Quality of Life Task Force. EADV Taskforce's recommendations on measurement of health-related quality of life in paediatric dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Dec;29(12):2306–16. doi: 10.1111/jdv.13154. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25864859
11. Атопический дерматит. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению: руководство для врачей / А. Н. Барнинова, К. А. Гележе, Ю. Е. Замятина [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2024. – 288 с. – ISBN 9785970478127. – DOI 10.33029/9704-7812-7-ADM-2024-1-288
12. D. V. Zaslavsky, A. V. Taganov, O. Pashkovskaya, D. V. Kozlova // Experience of usage of the innovational biotic complex as part of lipid-restoring cream in children with dry skin / 18th EADV Spring Symposium, Seville, 18–20 мая 2023 года. – Seville: European Academy of Dermatology and Venereology, 2023
13. Zaslavsky, D. V. The Experience Of The Usage Of Lipid Restoring Cream (Biotic Complex With Lactobacillus Plantarum Heal 19, Oligosaccharide And Inulin) In Combined Therapy For Children With Atopic Dermatitis / D. V. Zaslavsky, D. V. Kozlova, A. V. Taganov // 25th World Congress of Dermatology, Singapore, 03–08 июля 2023 года. – Singapore: Без издательства, 2023
14. Д. В. Заславский, А. В. Таганов, Е. Д. Заславская, Д. В. Козлова / Опыт применения липидовосстанавливающего крема LE SANTI с содержанием биотического комплекса (BIOTIC COMPLEX) у детей с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита / Дерматовенерология. Косметология. – 2023. – Т. 9, № 3. – С. 280–290. – DOI 10.34883/PI.2023.9.3.015
15. D. V. Zaslavsky, A. V. Taganov, E. D. Zaslavskaya, D. V. Kozlova / Experience of using lipid-restoring cream LE SANTI containing a biotic complex (BIOTIC COMPLEX) in children with mild and moderate atopic dermatitis / *Dermatovenereology. Cosmetology*. – 2023. – Т. 9, No. 3. – P. 280–290. – DOI 10.34883/PI.2023.9.3.015
16. Заславский, Д. В. Микробиом кожи при атопическом дерматите и особенности различных средств базисного ухода за кожей / Д. В. Заславский, А. Н. Барнинова // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 170–176. – DOI 10.21518/2079-701X-2018-2-170-176
17. Zaslavsky, D. V. Skin microbiome in atopic dermatitis and features of various basic skin care products / D. V. Zaslavsky, A. N. Barinova // *Medical Council*. – 2018. – No. 2. – P. 170-176. – DOI 10.21518/2079-701X-2018-2-170-176
18. Hrestak D, Matijasić M, Čipčić Palježak H, Ledić Drvar D, Ljubojević Hadžavdić S, Perić M. Skin Microbiota in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 23;23(7):3503. doi: 10.3390/ijms23073503
19. Akaza N, Takasaki K, Matsudaira T, Usui A, Iijima A, Miura S, Yashiro Y. Relationship between skin fungal and bacterial microbiomes and skin pH. *Int J Cosmet Sci*. 2023 Jun;45(3):362–372. doi: 10.1111/ijcs.12842
20. Byrd A L, Belkaid Y, Segre J A. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol*. 2018;16:143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157

Статья поступила / Received 30.03.24
Получена после рецензирования / Revised 05.04.24
Принята в печать / Accepted 17.04.24

About authors

- Zaslavsky Denis V.**, Honored Doctor of Russian Federation, DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology¹. E-mail: venerology@gmail.com. eLibrarySPIN: 58329510. ORCID: 0000-0001-5936-6232
- Taganov Alexey V.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology with course of cosmetology of the Faculty of Continuous Medical Education². E-mail: matf87177@yandex.ru. eLibrarySPIN: 1191-8991. ORCID: 0000-0001-5056-374X
- Molochkov Anton V.**, DM Sci (habil.), professor, head of the Dept of Dermatovenereology with course of Cosmetology of the Faculty of Continuous Medical Education². E-mail: antmd@yandex.ru. eLibrarySPIN: 8853-5050. ORCID: 0000-0002-6456-998X
- Zaslavskaya Elizaveta D.**, 4th year student¹. E-mail: zaslavliza@gmail.com. eLibrarySPIN: 3783-8565. ORCID: 0000-0002-7434-3634
- Belenkova Juliya B.**, student³. E-mail: beliyulya@mail.ru
- Klimova Kristina A.**, 6th year student¹. E-mail: Kristina-klimova-2000@mail.ru. ORCID: 0009-0000-0425-0304
- Kozlova Daria V.**, senior assistant at Dept of Dermatovenereology¹. E-mail: dashauchenaya@yandex.ru. eLibrarySPIN: 3783-8565 ORCID: 0000-0002-6942-2880

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Zaslavsky Denis V. E-mail: venerology@gmail.com

For citation: Zaslavsky D. V., Taganov A. V., Molochkov A. V., Zaslavskaya E. D., Belenkova J. B., Klimova K. A., Kozlova D. V. Change of epidermal barrier parameters and biomechanical parameters of the skin in children with atopic dermatitis during the use of a lipid-restoring cream containing biotic complex. *Medical alphabet*. 2024; (9): 102–108. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-102-108>

