

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 25 / 2024



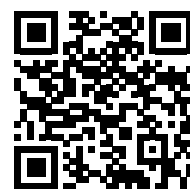
DERMATOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДЕРМАТОЛОГИЯ (2)



Кожные
и венерические
болезни
Косметология



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

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

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

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

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

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

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

Журнал включен в перечень ВАК (ИИ).

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 02.11.2024

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2024

Содержание

- 8 Вопросы контроля веса: перспективы
в эстетической медицине
Л. С. Круглова, А. В. Тамразова
- 13 Диффузная телогеновая алопеция: современное
состояние проблемы (обзорная статья)
Э. М. Гешева, А. Р. Ерешко
- 18 Комплексное применение CO₂ лазера
и транексамовой кислоты в лечении мелазмы
у женщин постменопаузального возраста (обзор
литературы)
А. А. Шарова, Н. С. Логачева
- 25 Основные представления о патогенезе
и терапии склероатрофического лишая вульвы
Д. Ф. Порсохнова, А. И. Якубович, Н. Н. Илсоева
- 30 Буллезный пемфигоид. Новые направления
терапии, перспективы на будущее (обзор
литературы)
Е. В. Матушевская
- 34 Эффективность комплексной топической
терапии и широкополосного импульсного
телеангиэктатического подтипа розacea
*Ж. Ю. Юсова, В. Э. Казарян, Ю. И. Матушевская,
А. Л. Родина*
- 38 Возможности использования системы
удаленного мониторинга для коррекции
кожной токсичности у пациентов
онкологического профиля
*Г. А. Габриелян, М. И. Секачева, Е. В. Орлова,
Н. В. Торчинский*
- 43 Эффективная комбинированная терапия
телогенового выпадения волос
*Е. А. Шатохина, М. В. Халдина, С. Р. Майрансаева,
О. Ю. Ключина, А. В. Безбородова*
- 52 Псориаз и онкология: есть ли выход?
*Е. А. Шатохина, Д. Н. Кушкин, В. В. Андреева,
М. А. Бобров, А. Д. Комарова, А. С. Бридан-
Ростовская, Л. С. Круглова*
- 59 Вопросы топической терапии псориаза:
алгоритмы применения активированного
пиритиона цинка
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, П. А. Успенская
- 64 Продольная эритронихия: единичные или
множественные линейные красные полосы
на ногтевой пластине: обзор клинических
признаков и сопутствующих заболеваний
М. В. Щеткина
- 69 Особенности расстройств сна у детей
с псориазом и коморбидными заболеваниями
*С. Г. Бычков, Н. Н. Мурашкин, О. В. Кожевникова,
Р. В. Епишев, Л. А. Опрятин*
- 73 Современные представления о пустулезном
псориазе: патогенез, диагностика, лечение
*Е. А. Шатохина, И. Г. Егояшина, А. С. Бридан-
Ростовская, Л. С. Круглова*
- 80 Особенности терапии локализованной
склеродермии у тяжелой коморбидной
пациентки
*Т. А. Гайдина, П. А. Скрипкина, А. А. Силин,
Е. Г. Дворникова*
- 84 Применение IPL-терапии и неодимового лазера
в лечении мелазмы
А. Т. Семизюис, Н. Е. Мантурова, Л. С. Круглова
- 86 Использование фототехнологий в терапии
диффузной алопеции
А. Р. Ерешко, Э. М. Гешева
- 90 Псориазическая эритродермия
и эффективность ингибитора ИЛ-23
гуселькумаба в клинической практике
И. С. Владимиров, Л. С. Круглова
- 98 Травмы коленного сустава в структуре
травматизма у спортсменов высших
достижений
*В. В. Петрова, А. В. Хан, С. Е. Назарян,
П. А. Шулепов, А. А. Петров*
- 103 Место топических комбинированных
многокомпонентных препаратов в терапии
осложненных дерматозов (Резолюция совета
экспертов)
*А. Н. Львов, Л. С. Круглова, Р. М. Загратдинова,
Ю. С. Ковалева, М. М. Кохан, Е. В. Матушевская,
О. Ю. Олисова, О. А. Сидоренко, Л. В. Силлина,
Е. В. Соколовский, Д. С. Фомина, А. А. Халдин,
Н. В. Шперлинг*

Журнал «Медицинский алфавит» включен в пере-
чень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых
Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки
России для опубликования основных научных результа-
тов диссертаций на соискание ученых степеней кан-
дидата и доктора наук (III 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 (медицин-
ские науки),
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
3.1.24 Неврология (медицинские науки),
3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (ме-
дицинские науки),

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

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

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

Journal's Website
www.med-alphabet.com

Publishing House's Website
www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief
Tatyana Sinitska

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

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

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

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: 02 November 2024.
© 2024 Medical Alphabet

Contents

- 8 **Weight control issues: perspectives in aesthetic medicine**
L. S. Kruglova, A. V. Tamrazova
- 13 **Telogen effluvium (review article)**
E. M. Gesheva, A. R. Ereshko
- 18 **Complex application of CO₂ laser and tranexamic acid in the treatment of melasma in postmenopausal women (literature review)**
A. A. Sharova, N. S. Logacheva
- 25 **Basic concepts about pathogenesis and therapy of vulvar lichen sclerosus**
D. F. Porsokhonova, A. I. Yakubovich, N. N. Ilesova
- 30 **Bullous pemphigoid. New directions of therapy, prospects for the future (literature review)**
E. V. Matushevskaya
- 34 **Efficiency of complex topical therapy and broadband pulsed non-coherent light in the treatment of erythematotelangiectatic subtype of rosacea**
Zh. Yu. Yusova, V. E. Kazaryan, Yu. I. Matushevskaya, A. L. Rodina
- 38 **Possibilities of remote monitoring to manage skin toxicity in oncology patients**
G. A. Gabrielian, M. I. Sekacheva, E. V. Orlova, N. V. Torchinsky
- 43 **Effective combination therapy for telogen hair loss**
E. A. Shatokhina, M. V. Khaldina, S. R. Mayransaeva, O. Yu. Klyushina, A. V. Bezborodova
- 52 **Psoriasis and oncology: is there a way out?**
E. A. Shatokhina, D. N. Kushkin, V. V. Andreeva, M. A. Bobrov, A. D. Komarova, A. S. Bridan-Rostovskaya, L. S. Kruglova
- 59 **Topical therapy for psoriasis: algorithms for the use of activated zinc pyrithione**
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, P. A. Uspenskaya
- 64 **Longitudinal erythronychia: single or multiple linear red bands on the nail plate: a review of clinical features and associated conditions**
M. V. Shchetkina
- 69 **Features of sleep disorders in children with psoriasis and comorbid pathologies**
S. G. Bychkov, N. N. Murashkin, O. V. Kozhevnikova, R. V. Epishev, L. A. Opryatyn
- 73 **Current concepts of pustular psoriasis: pathogenesis, diagnosis, treatment**
E. A. Shatokhina, I. G. Egozhina, A. S. Bridan-Rostovskaya, L. S. Kruglova
- 80 **Features of therapy of localized scleroderma in a severe comorbid patient**
T. A. Gaydina, P. A. Skripkina, A. A. Silin, E. G. Dvornikova
- 84 **Application of IPL therapy and neodymium laser in the treatment of melasma**
A. T. Semizidis, N. E. Manturova, L. S. Kruglova
- 86 **Use of phototechnologies in the treatment of diffuse alopecia**
A. R. Ereshko, E. M. Gesheva
- 90 **Psoriatic erythroderma and the efficacy of the IL-23 inhibitor guselkumab in clinical practice**
I. S. Vladimirova, L. S. Kruglova
- 98 **Knee joint injuries in the structure of injuries among elite athletes of the highest achievements**
V. V. Petrova, A. V. Khan, S. E. Nazaryan, P. A. Shulepov, A. A. Petrov
- 103 **The Place of Topical Combined Multicomponent Drugs in the Therapy of Complicated Dermatoses (Resolution of the Expert Council)**
A. N. Lvov, L. S. Kruglova, R. M. Zagrdinova, Yu. S. Kovaleva, M. M. Kokhan, E. V. Matushevskaya, O. Yu. Olisova, O. A. Sidorenko, L. V. Silina, E. V. Sokolovsky, D. S. Fomina, A. A. Khaldin, N. V. Shperling

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., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

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

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

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

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

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

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

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

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

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

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

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии 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)

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

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (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

Уважаемые коллеги!

Представляем Вашему вниманию очередной номер журнала «Медицинский алфавит», который посвящен актуальным вопросам дерматологии, венерологии и косметологии.

Надеемся, что наш журнал будет вызывать живой интерес у читателей и обладать авторитетом среди медицинских специалистов, врачей и научных работников, стремящихся к получению новых знаний в области медицины.

Мы считаем своей основной задачей обеспечить читателей актуальной, полной и достоверной информацией по наиболее важным медицинским вопросам, а также о патогенезе и методах лечения заболеваний. Это под силу лишь высококвалифицированным специалистам, которые выступают авторами нашего издания.

Особенно отраднo, что к нам присоединяются новые авторы, включая молодых специалистов, желающих публиковать плоды своих исследований. Редакция предъявляет строгие требования к статьям, что обеспечивает высокое качество материалов.

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

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.), prof.,
Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov
(Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Dermatology' series

Editor-in-Chief of 'Dermatology' series

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

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

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

Lvov A.N., DMSci (habil.), prof., prof. at Dermatovenereology and
Cosmetology Dept, head of Department of Postgraduate Studies
and Residency of Central State Medical Academy, Moscow,
Russia

Rudneva N.S., PhD Med, chief physician of Tula Regional
Clinical Dermatovenereologic Dispensary, chief freelance
specialist-dermatovenereologist, cosmetologist of the
Ministry of Health of the Tula Region, associate prof. at Dept
of Propedeutics of Internal Diseases with Dermatovenereology
Course of Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

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

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

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

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

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

Вопросы контроля веса: перспективы в эстетической медицине

А. С. Круглова, А. В. Тамразова

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

РЕЗЮМЕ

За последние 30 лет в мире почти вдвое увеличилось количество людей с ожирением – хроническим заболеванием, сопровождающимся прогрессирующим нарушением обмена веществ и повышенным риском развития таких заболеваний как сахарный диабет, гипертония, ишемическая болезнь сердца и др. Стремительный рост числе взрослых и подростков с избыточным весом, тяжесть, а также малая эффективность существующих традиционных способов лечения ожирения, подталкивают к поиску наиболее эффективных и безопасных методов терапии. Семаглутид – это агонист глюканоподобного пептида 1, который продемонстрировал многообещающую эффективность не только в контроле гликемии, но и в снижении веса за счет задержки опорожнения желудка, усилении и продлении чувства сытости, снижении аппетита и потреблении энергии. В статье рассматриваются основные механизмы действия семаглутида, а также представлены данные исследований STEP, посвященных эффективности и безопасности применения семаглутида в дозе 2,4 мг в неделю у пациентов с ожирением или избыточным весом без сахарного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: семаглутид, агонисты рецепторов ГПП-1, ожирение, избыточный вес, STEP, терапия ожирения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Weight control issues: perspectives in aesthetic medicine

L. S. Kruglova, A. V. Tamrazova

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

SUMMARY

Over the past 30 years, the number of people with obesity has almost doubled in the world – a chronic disease accompanied by progressive metabolic disorders and an increased risk of developing diseases such as diabetes, hypertension, coronary heart disease, etc. The rapidly growing number of overweight adults and adolescents, the severity and low efficiency of existing traditional methods of treating obesity, prompt the search for the most effective and safe methods of therapy. Semaglutide is a glucan-like peptide 1 agonist that has demonstrated promising efficacy not only in glycemic control, but also in weight loss by delaying gastric emptying, enhancing and prolonging the feeling of satiety, reducing appetite and energy consumption. The article discusses the main mechanisms of action of semaglutide, and also presents data from STEP studies on the efficacy and safety of semaglutide at a dose of 2.4 mg per week in patients with obesity or overweight without diabetes mellitus.

KEYWORDS: semaglutide, GLP-1 receptor agonists, obesity, overweight, STEP, obesity therapy.

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

Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) – это хроническое мультифакториальное заболевание, которое сопровождается прогрессирующим нарушением обмена веществ и характеризуется избыточным накоплением жировой ткани в организме [1]. Ожирение является фактором риска развития таких хронических заболеваний как сахарный диабет (СД) 2-го типа, нарушения опорно-двигательной системы, неалкогольная жировая болезнь печени, репродуктивные нарушения, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, а также гипертония [1,2]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2022 год, распространенность ожирения в популяции с 1990 года увеличилась более чем в 2 раза у взрослых и в 4 раза у подростков (от 5 до 19 лет) [3]. Таким образом, каждый 8-й человек в мире страдает ожирением, а у 43 % взрослых людей наблюдается избыточная масса тела [3]. К факторам, приводящим к стремительному увеличению людей с избыточной массой тела и ожирению в первую

очередь относят изменение культуры питания: переход к более калорийной пище, питание вне дома, предпочтение к готовой еде, а также механизация труда и развитая транспортная инфраструктура, что значительно снизило расход энергии [1,3,4]. Особое внимание авторов уделено появлению большего количества детей и подростков с ожирением, что также связано как с изменением пищевых привычек, так и с заменой активных видов игр и досуга на малоподвижные [5].

Увеличение количества молодых людей с ожирением является существенной проблемой здравоохранения, поскольку таким образом увеличивается продолжительность пагубного воздействия избыточного веса. Таким образом существует острая необходимость как в профилактике ожирения, так и в разработке и продвижении наиболее эффективных методов снижения веса. Было отмечено, что значительное снижение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, гликемии и улучшение качества жизни пациентов, как правило начинались с умеренной

потери веса (на 5 %) и продолжали снижаться прямой зависимости от уменьшения веса [6]. К распространенным методам снижения веса относятся интенсивные поведенческие вмешательства при ожирении, предусматривающие 14 или более консультаций у психолога в течение 6 месяцев, которые приводят к снижению от 5 % до 10 % от исходного веса тела, низкокалорийная (1000–1200 ккал/день) порционная диета, состоящая из жидких коктейлей, батончиков и готовых блюд, которая также позволяет снизить вес на 3–5 %, а также усиление физических нагрузок. Традиционная комплексная коррекция образа жизни, которая остается краеугольным камнем лечения ожирения, зачастую не дает желаемых результатов, что стало причиной появления препаратов для контроля веса, способных повысить вероятность достижения, а также поддержания клинически значимой потери веса вплоть до 10 % [7].

Препараты для похудения предназначены для комплексного лечения ожирения или избыточной массы тела в сочетании с диетой и повышенной физической активностью у лиц с индексом массы тела $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ или $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ с сопутствующими заболеваниями, такими как СД 2 типа, гипертония или дислипидемия [8]. При отсутствии снижения веса на 5 % от первоначальных значений за 3–6 месяцев, пациентами, прибегающим к комплексным мерам по похудению, может быть дополнительно назначен препарат для снижения веса [8]. В настоящее время одобрено пять препаратов для контроля веса в США (лираглутид, орлистат, фентермин, налтрексон-бупропион, фентермин-топирамат и семаглутид), три в Европе (лираглутид, орлистат и налтрексон-бупропион) и одно в Китае (орлистат) [9]. Данные препараты имеют различные механизмы и пути действия, одним из которых является система гормонов класса инкретинов, продукция которых организмом начинается после приема пищи и которые являются стимуляторами секреции инсулина [10].

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) – это гормон, высвобождаемый из гена проглюкагона в L-клетках дистального отдела тонкой кишки и толстой кишки в ответ на пероральное поступление питательных веществ [10]. Гормон связывается с рецепторами ГПП-1, экспрессируемыми в бета-клетках поджелудочной железы, слизистой оболочке желудка, почках, сердце и гипоталамусе [9, 11]. ГПП-1 стимулирует высвобождение и секрецию инсулина при гипергликемических состояниях, ингибирует высвобождение глюкагона при гипергликемических или эугликемических состояниях, замедляет опорожнение желудка и снижает потребление пищи. Период полураспада ГПП-1 составляет от 1 до 2 минут из-за N-концевой деградации ферментом дипептидилпептидазой-4 [12]. Синтетические агонисты рецепторов ГПП-1 (АрГПП-1) обладают переменной устойчивостью к ферментативной деградации и, следовательно, имеют более длительный период полувыведения, что облегчает их применение [13]. Лираглутид 3,0 мг, вводимый подкожно ежедневно, был первым АрГПП-1, одобренным FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам

(EMA) для длительного контроля веса. Другой препарат этого класса, семаглутид 2,4 мг, вводимый подкожно один раз в неделю, был одобрен FDA в 2021 году в качестве дополнения к снижению потребления калорий и повышению физической активности для контроля веса у взрослых с ожирением (исходный $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточным весом (исходный $\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$) имеющим по меньшей мере одно из сопутствующих заболеваний, связанных с весом [9, 14, 15].

Семаглутид продемонстрировал многообещающую эффективность не только в контроле гликемии при сравнении с такими препаратами как инсулин гларгин, ситаглиптин, дулаглутид и эксенатид, но и в снижении веса за счет задержки опорожнения желудка, усилении и продлении чувства сытости, снижении аппетита и потреблении энергии [16]. Структурно семаглутид на 94 % гомологичен нативному человеческому GLP-1, со специфическими модификациями в положениях 8, 26 и 34 для продления периода его полувыведения (от 155 до 184 часов), что позволяет применять препарат 1 раз в неделю без снижения эффективности [14, 16].

Несмотря на то, что эффективность семаглутида в отношении снижения подтверждена множеством исследований и хорошо известна, механизм, лежащий в его основе, все еще остается спорным [17]. Большинство исследований, посвященных изучению основных механизмов влияния ГПП-1 на аппетит и снижение веса, было сосредоточено на лираглутиде [17]. Наиболее известные механизмы действия которого связаны с воздействием на центральную и периферическую нервную систему посредством специфической активации рецепторов ГПП-1 в гипоталамусе и заднем мозге или посредством косвенной активации через блуждающий нерв, что приводит к усилению сигналов насыщения и ослаблению сигналов голода [17]. Сигналы от ядра солитарного тракта в продолговатом мозге к вентральной тегментальной области и прилежащему ядру могут оказывать влияние через ГПП-1 на пищевые мотивационные реакции, а также снижать общую вкусовую привлекательность еды. Также было доказано, что применение АрГПП-1 способствует замедлению опорожнения желудка [17].

Эффективность семаглутида у пациентов с ожирением подтверждена результатами крупных рандомизированных контролируемых исследований: STEP, PIONEER и SUSTAIN, однако два последних были посвящены терапии пациентов с ожирением и СД 2 типа, в то время как в исследовании STEP только второй этап [17]. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого исследования STEP-1 было продемонстрировано, что применение семаглутида в дозе 2,4 мг подкожно один раз в неделю в комплексе с диетой и физической активностью у пациентов с ожирением и без сахарного диабета приводило к потере веса в исследуемой группе на 17,3 % за 68 недель, против 2 % в группе плацебо [18]. Учитывая данные об эффективности немедикаментозных методов лечения ожирения, таких как поведенческая терапия, а также низкокалорийное питание, в исследовании STEP-3 всем участникам было назначено по 30

консультаций у психолога, а также диета в 1000–1200 ккал/день в течение первых 8 недель и 1200–1800 ккал/день на оставшиеся 68 недель [7]. Также всем участникам было предписано по 100 физической активности в неделю, которая увеличивалась на 25 минут каждые 4 недели до 200 мин/нед [7]. Участники также были рандомизированы для приема семаглутида в дозе 2,4 мг в неделю или плацебо. Таким образом, при комплексном подходе к лечению ожирения, у пациентов, принимавших семаглутид, удалось достичь снижения веса на 16,0 % против 5,7 % в группе плацебо [7]. В совокупности первые четыре испытания STEP выявили несколько критических выводов, касающихся индукции и поддержания потери веса. Одобренные FDA до семаглудита препараты для похудения позволяли снизить вес от 2,6 кг до 8,8 кг (7–8 %) в течение 1 года, в то время как по результатам STEP-1 было продемонстрировано, что семаглутид смог повысить данный показатель до 12,5 кг, со средним снижением исходного веса на 14,9 % за 68 недель [19]. Более половины участников STEP-1 потеряли 15 или более процентов от исходного веса, а 30 % участников потеряли 20 %, что сопоставимо со снижением веса после рукавной резекцией желудка [18].

Потеря веса, наблюдаемая в исследовании STEP-1 сочеталась со значительным снижением кардиометаболических факторов риска. Участники, получавшие семаглутид, достигли более выраженного снижения систолического и диастолического артериального давления, гликированного гемоглобина, уровня глюкозы в крови натощак, общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП, триглицеридов и С-реактивного белка. Также исследуемые отмечали значительное улучшение качества жизни, согласно опросникам, посвященным состоянию здоровья и влиянию веса [18].

Результаты долгосрочной эффективности и безопасности были представлены в исследовании STEP-5, в котором пациенты после первоначального набора дозы (до 2,4 мг/нед) были рандомизированы на группу семаглутида и получали препарат 1 раз в неделю в течение 104 недель, и плацебо [20]. Так к концу исследования в группе семаглутида удалось достичь снижения веса на 15,2 %, в то время как в группе плацебо только 2,6 %. Побочные эффекты, наблюдались чаще в группе семаглутида, чем в контрольной (82,2 % против 53,9 %). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 12 (7,9 %) из 152 участников в группе семаглутида и у 18 (11,8 %) из 152 участников в группе плацебо.

Вопросы сохранения эффекта от приема препарата изучались в исследовании STEP-4, где сравнивались результаты пациентов, которые получали 20 недель семаглутида в дозе 2,4 мг/неделю, а после были рандомизированы в группу плацебо и пациентов, которые 68 недель получали семаглутид [21]. Таким образом за первые 20 недель было отмечено снижение веса до 10,6 %, а после рандомизации, пациенты, получавшие семаглутид в течение года отметили снижение веса до 17,4 % против 5,7 % в группе плацебо, в которой было отмечено обратное увеличение веса [21]. Схожая тенденция была отмечена

и в STEP-1, где при оценке возможностей долгосрочного лечения было отмечено, что после отмены терапии участники, принимавшие семаглутид и плацебо, 120-й неделе восстановили 11,6 % и 1,9 % потерянного веса соответственно к, что привело к чистому снижению веса в 5,6 % и 0,1 % соответственно за 2,5 года. Улучшения, связанные с коррекцией кардиометаболических факторов риска, наблюдаемые в течение первых 68 недель при приеме семаглутида, вернулись к исходному уровню на 120 неделе исследования. Подобный набор веса, который был отмечен у участников STEP-1 и STEP-4 является характерным при прекращении терапии любыми препаратами для снижения веса, диетических ограничений, поведенческих вмешательств, а также физической активности, что лишний раз подчеркивает необходимость обеспечения долгосрочного как лекарственного, так и режимного контроля и признания, что для большинства людей ожирение наряду с СД 2 типа, гиперхолестеринемией, гипертонией является хроническим заболеванием, которое следует в первую очередь контролировать, а не лечить [18, 21].

В ходе многоцентрового, рандомизированного, плацебо контролируемого исследования SELECT с участием 17,604 пациентов из 41 страны мира было продемонстрировано, что назначение семаглутида 2,4 мг пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением/избыточной массой тела и без сахарного диабета приводит к снижению риска больших сердечно-сосудистых событий (MACE) на 20 %, в том числе снижение смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), снижение рисков нефатального инфаркта, что кардинально меняет сценарий лечения ожирения в долгосрочной перспективе [22].

Наиболее распространенными побочными эффектами семаглутида, характерными для всех АрГПП-1, являются нарушения, связанные с желудочно-кишечным трактом, такие как тошнота, рвота, диарея и запор. Так, в испытаниях STEP 1–3 процент участников в группах семаглутида 2,4 мг, которые испытывали тошноту, составил от 33,7 до 58,2 % против 9,2–22,1 % в группе плацебо, диарея встречалась у 21,3–36,1 % против 11,9–22,1 %, рвота у 21,8–27,3 % против 2,7–10,8 %, запор – 17,4–36,9 % против 5,5–24,5 % [7, 9, 18, 23]. Большинство побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом, были транзиторными, легкой или средней степени тяжести и возникали в течение первых 20 недель лечения. Желудочно-кишечные эффекты были основной причиной прекращения приема препарата. Так, доля пациентов, прекративших участие в исследовании из-за побочных эффектов, составила от 5,9 до 7,0 % в группах семаглутида и от 2,9 до 3,5 % в группах плацебо. Заболевания, связанные с желчным пузырем (в первую очередь желчнокаменная болезнь), также были чаще зарегистрированы у участников, принимающих семаглутид (до 4,9 %) по сравнению с группой плацебо (до 1,5 %). Также в исследованиях было отмечено увеличение частоты сердечных сокращений на 1–4 удара в минуту, что также свойственно всей группе АрГПП-1, что предписывает регулярный контроль за частотой пульса, а также

своевременное прекращение приема препарата у пациентов со стойким увеличением [24]. Согласно результатам исследования SUSTAIN-6, посвященного долгосрочной оценке сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа, принимающих семаглутид, увеличение частоты пульса не оказывало негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [24]. Более того, наиболее грозные исходы, полученные в исследовании – смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт – наблюдался у значительно меньшего числа участников, получавших семаглутид (6,6%), чем у принимавших плацебо (8,9%) [24]. Также в литературе описаны отдельные случаи острого панкреатита, гипогликемии, острого повреждения почек, диабетической ретинопатии у пациентов с диабетом типа 2, ангионевротического отека и анафилаксии при приеме семаглутида [25]. Семаглутид противопоказан при беременности и у пациентов с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы или синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2 или известной гиперчувствительностью к семаглутиду или любому из компонентов [9].

Компания «Промомед» анонсировала выход на рынок отечественного препарата нового поколения для лечения избыточного веса и ожирения «Велгия®» (МНН семаглутид в дозе 2,4 мг) ЛП-№ 007100-РГ-RU-031024. Лекарственное средство производится по полному циклу от субстанции до готовой лекарственной формы в Российской Федерации. Велгия® выпускается в удобных шприц-ручках, в 5 дозировках, каждая из которых содержит одну из следующих назначенных доз семаглутида: 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза, 1,7 мг/доза, 2,4 мг/доза. Каждая шприц-ручка содержит четыре дозы препарата, что соответствует использованию один раз в неделю в течение месяца. Поэтапная титрация Велгия® способствует безопасному и эффективному снижению массы тела. Препарат может назначаться в качестве дополнения к низкокалорийной диете и физической активности для коррекции и контроля массы тела по прямому показанию – ожирение [Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru)].

Заключение

Ожирение является хроническим состоянием, которое является фактором риска многих летальных сердечно-сосудистых заболеваний, что требует применения эффективных и безопасных методов терапии, направленных на долгосрочный контроль повышенного веса. Семаглутид – препарат из группы агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1, который рекомендован FDA для комплексного контроля веса в дозе 2,4 мг/нед подкожно при ожирении (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или при избыточном весе (ИМТ ≥ 28 кг/м²) с более чем одним сопутствующим заболеванием, связанным с повышенным весом. Семаглутид 2,4 мг является эффективным препаратом контроля за ожирением и избыточным весом, который демонстрирует высокий профиль безопасности даже при долгосрочном применении.

При ожирении на фоне метаболических нарушений запускается каскад патологических реакций, негативно влияющих на состояние кожи. При избыточном потреблении пищи жировая ткань подвергается ремоделированию: развиваются гипертрофия адипоцитов, фиброз внеклеточного матрикса, нарушение ангиогенеза, инфильтрация нейтрофилами и Т1-макрофагами. Присущее ожирению состояние прогрессирующего хронического воспаления является основой инсулинорезистентности и предопределяет развитие множества ассоциированных заболеваний и усугубление хронических состояний [26]. Повреждение и гликирование кератиноцитов, фибробластов, коллагена, эластина, накопление продуктов распада способствует нарушению гомеостаза, упругости и эластичности кожи [27]. Таким образом, метаболическое здоровье является основой поддержания стройности, молодости и красоты. У пациентов с ожирением часто наблюдаются различные дерматозы, акне, стрии, подошвенный гиперкератоз, черный акантоз и другие патологические состояния [28]. У детей и подростков с избыточным весом или ожирением также часто встречаются кожные проблемы, такие как стрии, атопический дерматит, акне и другие. Эти результаты подчеркивают важность комплексного подхода к терапии больных дерматологического профиля с избыточной массой тела в междисциплинарной команде совместно с врачом-эндокринологом [29].

Список литературы / References

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В. и соавт. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53–70. <https://doi.org/10.14341/omel2018153-70>
2. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Shestakova M. V., et al. National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision (treatment of morbid obesity in adults). Obesity and Metabolism. 2018; 15 (1): 53–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omel2018153-70>
3. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2009;9(1). doi: 10.1186/1471-2458-9-88
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2024;403(10431):1027–1050. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2
5. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. Cell Metab. 2019;30(1):67–77.e3. doi:10.1016/j.cmet.2019.05.008
6. Dollman J, Norton K, Norton L. Evidence for secular trends in children's physical activity behaviour. Br J Sports Med. 2005;39(12):892–897. doi:10.1136/bjsm.2004.016675
7. Ryan, DH, and Sarah Ryan Yockey. "Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over." Current obesity reports vol. 6,2 (2017): 187–194. doi:10.1007/s13679-017-0262-y
8. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1403–1413. doi:10.1001/jama.2021.1831
9. Aggarwal, Rahul et al. "Potential implications of the FDA approval of semaglutide for overweight and obese adults in the United States." Progress in cardiovascular diseases vol. 68 (2021): 97–98. doi:10.1016/j.pcad.2021.09.007
10. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. Trends Cardiovasc Med. 2023;33(3):159–166. doi:10.1016/j.tcm.2021.12.008
11. Chrysi K., Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders vol. 2,2 (2011): 101–21. doi:10.1007/s13300-011-0002-3
12. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. Adv Ther. 2021;38(6):2821–2839. doi:10.1007/s12325-021-01710-0
13. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. Br J Pharmacol. 2012;166(1):27–41. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x
14. Vilsbøll T., et al. "Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects." The Journal of clinical endocrinology and metabolism vol. 88,1 (2003): 220–4. doi:10.1210/jc.2002-021053

14. Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370–7380. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726
15. Food and Drug Administration. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014/2021. [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>.]
16. Yang XD, Yang YY. Clinical Pharmacokinetics of Semaglutide: A Systematic Review. *Drug Des Devel Ther*. 2024;18:2555–2570. Published 2024 Jun 25. doi:10.2147/DDDT.S470826
17. Шабутдинова О. Р., Даутов А. Р., Самков А. А. и соавт. Семаглутид – эффективность в снижении веса и побочные эффекты при применении по данным исследований SUSTAIN, PIONEER, STEP. *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(3):68–82. <https://doi.org/10.14341/probl13197>
18. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(8):1553–1564. doi:10.1111/dom.14725
19. Khara R, Murad MH, Chander AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2016 Sep 6;316(9):995. doi: 10.1001/jama.2016.11657]. *JAMA*. 2016;315(22):2424–2434. doi:10.1001/jama.2016.7602
20. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083–2091. doi:10.1038/s41591-022-02026-4
21. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414–1425. doi:10.1001/jama.2021.3224
22. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221–32. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563
23. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971–984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0
24. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
25. Ruder K. As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. *JAMA*. 2023;330(22):2140–2142. doi:10.1001/jama.2023.16620
26. Sun K, Kusminski C.M., Scherer P.E. Adipose tissue remodeling and obesity // *J. Clin. Invest*. 2011. Vol. 121, N6. P. 2094–101. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI45887> PMID: 21633177; PMCID: PMC3104761
27. Gkogkolou P., Böhm M. Advanced glycation endproducts, *Dermato-Endocrinology*. 2012. – 4:3. 259–270, DOI: 10.4161/derm.22028
28. Garcia-Hidalgo L., Orozco-Topete R., Gonzalez-Barranco J., Villa A.R., Dalman J.J., Ortiz-Pedroza G. Dermatoses in 156 obese adults // *Obes. Res*. 1999. Vol. 7, N3. P. 299–302. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00410.x> PMID: 10348502
29. Немчинова О. Б., Долгих М. Ю. Структура дерматологической патологии у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 2. С. 61–70. DOI: <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-2-61-70>
30. Немчинова О. Б., Долгих М. Ю. Структура дерматологической патологии у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. No. 2. P. 61–70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-2-61-70>

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

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

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

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

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

Для цитирования: Круглова Л. С., Тамразова А. В. Вопросы контроля веса: перспективы в эстетической медицине. *Медицинский алфавит*. 2024; (25): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-8-12>

About authors

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

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

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

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

For citation: Kruglova L. S., Tamrazova A. V. Weight control issues: perspectives in aesthetic medicine. *Medical alphabet*. 2024; (25): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-8-12>



РСВ-инфекция – серьезная угроза для уязвимых групп маленьких пациентов

17 ноября отмечается Международный день недоношенных детей. На научно-информационном мероприятии компании AstraZeneca («Азбука здоровья»), приуроченном к этому дню, эксперты обсудили, что одной из серьезных угроз для недоношенных малышей является респираторно-синцициальный вирус (РСВ).

РСВ может выглядеть как обычная простуда, но иметь тяжелые последствия для детей из групп риска, в которые, помимо недоношенных младенцев, входят дети с бронхолегочной дисплазией и врожденными пороками сердца. Среди последствий тяжелого течения заболевания – необходимость в госпитализации, дополнительной кислородотерапии, а иногда и в вентиляции легких. Поэтому крайне важно повышать осведомленность об РСВ-инфекции и ее профилактике.

70% детей переносят РСВ-инфекцию на первом году жизни, практически каждый ребенок заражается в течение первых двух лет. У взрослых благодаря перенесенному заболеванию формируется эффективная клеточная иммунологическая память, однако они все равно остаются резервуаром для передачи инфекции. Основные пути заражения РСВ-инфекцией – воздушно-капельный и контактный. В основном РСВ-инфекция протекает как заболевание верхних дыхательных путей в виде ринита, фарингита, ларингита¹.

Дмитрий Овсянников, детский пульмонолог, профессор, заведующий кафедрой педиатрии РУДН им. Патриса Лумумбы, сказал: «Острый бронхолит – основное проявление РСВ-инфекции у грудных детей – можно заподозрить по частому дыханию, одышке, свистящим хрипам и посинению кожи. У недоношенных детей возможно апноэ в начале болезни. Если родители заметили такие симптомы, им нужно немедленно обратиться к врачу. Лечение бронхолита затруднено, и эффективных препаратов против него на данный момент не так много. Основа терапии – дотация кислорода и жидкость, поскольку усталое дыхание мешает ребенку нормально питаться».

Он подчеркнул важность профилактических мероприятий. «У детей в качестве основной профилактики применяют готовые моноклональные антитела, которые снижают риск тяжелого бронхолита и смертельных исходов», добавил Овсянников. По его словам, малышам из групп риска в первые месяцы и годы жизни требуется иммунопрофилактика таким методом для предотвращения тяжелых последствий РСВ-инфекции.

«При назначении иммунопрофилактики важно строго соблюдать график ее проведения. Решение о проведении пассивной иммунизации пациентам с патологиями осуществляет консилиум специалистов на основании результатов оценки риска развития РСВ-инфекции тяжелого течения», уточнил Овсянников.

Милана Басаргина, неонатолог, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, отметила: «Проблема заболеваемости респираторно-синцициальной инфекцией сохраняет свою актуальность. Не все маленькие пациенты переносят заболевание легко. Высокому риску тяжелого течения РСВ-инфекции подвержены недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией, врожденными пороками сердца. У детей до года инфицирование может спровоцировать бронхолит – поражение нижних дыхательных путей. В случае инфицирования дети могут нуждаться в госпитализации, дополнительной кислородотерапии, а порой и в искусственной вентиляции легких. Случаются и летальные исходы».

Басаргина добавила, что РСВ-инфекция высококонтагиозна и клинические проявления поначалу не отличаются от любой респираторной вирусной инфекции.



Диффузная телогеновая алопеция: современное состояние проблемы (обзорная статья)

Э. М. Гешева¹, А. Р. Ерешко^{1,2}

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

²Косметологическая клиника SELFMADE, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные данные о классификации, клинической картине диффузной телогеновой алопеции (ДТА), ее причинах и провоцирующих факторах, а также рассмотрены особенности диагностики и лечения разных форм ДТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузная телогеновая алопеция, острая диффузная телогеновая алопеция, хроническая телогеновая алопеция, миноксидил, лечение выпадения волос.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Telogen effluvium (review article)

E. M. Gesheva¹, A. R. Ereshko^{1,2}

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

²Cosmetology clinic SELFMADE, Krasnodar, Russia

SUMMARY

The article presents modern data on the classification, clinical features of diffuse telogen effluvium (TE), its causes and triggers, and also discusses the features of diagnosis and treatment of different forms of TE.

KEYWORDS: telogen effluvium, acute telogen effluvium, chronic telogen effluvium, minoxidil, hair loss treatment.

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

Введение

Диффузная телогеновая алопеция (ДТА) является одной из наиболее частых причин выпадения волос, для которой характерна потеря более 100 телогеновых волос в сутки. Значимую роль в патогенезе данного состояния имеет нарушение цикличности фаз развития волосяного фолликула – фазы активного роста (анагена), фазы покоя (катагена) и фазы выпадения (телогена). Вопросы своевременной диагностики и выбора тактики лечения сохраняют свою актуальность на сегодняшний день ввиду постоянно увеличивающегося количества пациентов, страдающих ДТА, а также в связи с тем, что проблема выпадения волос доставляет выраженный психоэмоциональный дискомфорт пациентам.

Эпидемиология

ДТА является часто встречающейся патологией волос, с которой сталкиваются дерматологи, трихологи и косметологи. Большинство легких форм ДТА протекает незаметно для пациентов, поэтому говорить об истинной частоте этого заболевания в популяции сложно [1]. Никакой расовой предрасположенности к этому заболеванию не выявлено, оно поражает как мужчин, так и женщин, причем заболеваемость у женщин выше. Однако следует учитывать, что женщины относятся к проблеме выпадения волос более внимательно и серьезнее, чем мужчины, и, вероятно, чаще обращаются за медицинской помощью [2].

По распространенности ДТА находится на втором месте после андрогенетической алопеции (АГА). Связь с возрастом до конца не ясна; однако есть данные, что риск развития острой ДТА выше у пожилых женщин после воздействия таких триггерных факторов, как лихорадка, травма или выраженный психологический стресс [1]. По результатам ряда исследований известно, что частота ДТА у детей составляет около 2,7% [3]. По наблюдениям В. П. Ткачева также отмечается, что за последние годы наблюдается увеличение количества пациентов с ДТА, в связи с чем актуальность проблемы диагностики и лечения ДТА сохраняется достаточно высокой [4].

Патогенез

При обсуждении вопросов патогенеза диффузной телогеновой алопеции, стоит вспомнить, что развитие волосяного фолликула циклично, для которого характерна поочередная смена 3 периодов: период активного роста (анаген), продолжительностью от 3 лет до 5–7 лет, затем наступает период покоя (катаген), который длится около 1 месяца, и затем наступает период выпадения волоса (телоген), который продолжается 3–4 месяца. В норме на коже головы в фазе анагена находится 90% волос, в фазе телогена 9% волос, и меньше всего волос находится в фазе катагена – 1%. За счет такого процентного соотношения волос на разных стадиях развития, а также за счет асинхронности перехода разных волос из одной фазы в другую физиологическое

выпадение волос в норме происходит незаметно для пациента. В свою очередь при ДТА наблюдается нарушение пропорций волос в определенных фазах роста, количество телогеновых волос увеличивается до 30% (в то время как в норме составляет 9–10%), также отмечается укорочение фазы анагена. Таким образом большее количество волос вступает в стадию телогена, и, соответственно, большее количество волос выпадает, и пациент начинает субъективно ощущать усиленное выпадение волос, и в последующем отмечает визуальное разрежение волос [5,6].

Одномоментное преждевременное вступление большего числа волосяных фолликулов в фазу выпадения (телогена) происходит впоследствии воздействия того или иного причинного фактора, в результате чего обычная асинхронность при нормальном выпадении волос сменяется периодом синхронного выпадения. Заметное выпадение волос начинается, как правило, спустя 2–3 месяца после воздействия провоцирующего фактора, что примерно соответствует длительности фазы телогена.

Классификация

На сегодняшний день выделяют 5 функциональных типов телогенового выпадения волос (по J. Headington):

- 1) преждевременный телоптоз:
 - обусловлен ранним постепенным (не одномоментным) отделением телогеновых волос вследствие повреждения белка кадгерина, который в норме удерживает телогеновые волосы в фолликуле;
 - клинически протекает как острая форма ДТА;
 - прекращается зачастую самостоятельно через 2–4 месяца;
 - повреждения белка кадгерина возможно в результате ряда причин, таких как ультрафиолетовое облучение, использование лечебных средств с салициловой или транскетиновой кислотами, использование миноксидила.
- 2) коллективный телоптоз (синхронизация) или позднее завершение фазы анагена:
 - обусловлен одномоментным отделением телогеновых волос в результате предшествующего одновременного вступления в анаген большого количества волос (как пример, послеродовое выпадение волос);
 - клинически протекает как острая форма ДТА;
 - прекращается самостоятельно через 2–4 месяца;
- 3) преждевременный телоген или преждевременное завершение фазы анагена:
 - наиболее частая реакция волосяных фолликулов на воздействие провоцирующих факторов в виде остановки митозов кератиноцитов;
 - волосяные фолликулы, которые еще должны находиться в анагене, преждевременно вступают в фазу телогена и процесс завершается обильным выпадением волос через 3–5 недель после воздействия триггерного фактора.
- 4) синдром короткого анагена:
 - генетически обусловленный синдром, в результате которого наблюдается укорочение фазы анагена, что проявляется в невозможности отрастить волосы длиной более 10–20 см;

- в подростковом возрасте возможно некоторое улучшение ситуации за счет возникающих гормональных изменений;
- чаще страдает затылочная зона.

5) позднее завершение фазы телогена в основном отмечается у людей, проживающих в условиях короткого светового дня.

Диффузная телогеновая алопеция может протекать в двух формах:

- 1) острая ДТА (продолжительность 4–6 месяцев),
- 2) хроническая ДТА (продолжительность от 6 месяцев и более).

Основные характеристики острой ДТА:

- пациенты отмечают резкое начало очень активного выпадения волос через 6–8 недель после воздействия провоцирующего фактора (до 25–50% волос по фототрихограмме);
- pull-тест резко положительный (4 и более волос);
- на трихограмме определяется волосы в фазе телогена (до 30%);
- процесс зачастую начинается с лобной зоны и распространяется по направлению к затылочной области;
- может наблюдаться триходиния (прикорневая болезненность кожи головы в областях выпадения волос);
- средняя продолжительность – 3–6 месяцев;
- разрешается в большинстве случаев самостоятельно, но в ряде случаев может перейти в хроническую форму ДТА (при затяжном стрессе, дефицитарных состояниях, при развитии хронического воспаления, при стойком гормональном нарушении).

Основные характеристики хронической ДТА:

- характеризуется продолжительностью от 6 месяцев и до нескольких лет;
- отмечается упорное и волнообразное течение болезни, что вероятно связано с постоянным и/или множественным воздействием нескольких триггерных факторов;
- недавнее исследование показало, что причиной хронической формы ДТА может служить феномен сокращения фазы роста (анагена) до 18 месяцев вместо классических 2–6 лет [7];
- хроническая ДТА может быть первичной или вторичной на фоне тех или иных триггерных факторов.

Также выделяют отдельный вид ДТА – аутоиммунная ДТА, при которой клетки волосяного фолликула повреждаются циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), отмечается нарушение соотношения Т-лимфоцитов, нарушение баланса про- и противовоспалительных медиаторов, в результате чего происходит самоповреждение клеток фолликула.

Этиология

Причины ДТА полностью не выяснены, поскольку наблюдающиеся изменения весьма неоднородны с точки зрения этиологии, патогенеза и гистологических данных.

При оценке причин острой и хронической форм ДТА наблюдаются некоторые отличия.

Наиболее частые причины острой формы ДТА:

- однократный сильный психоэмоциональный стресс;
- перенесенные инфекции, сопровождающиеся выраженной интоксикацией и сильной лихорадкой, в том числе COVID-19 [8,9];
- высокая температура (более 38,5°C);
- операции и общий наркоз, установка зубных имплантов;
- гормональные нарушения (процедура ЭКО, отмена комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или гормон-заместительной терапии после длительного применения, родоразрешение);
- белково-калорийная недостаточность (голодание, соблюдение строгих диет, резкое снижение массы тела, вхождение в состояние кетоза при соблюдении кето-диеты (низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров и умеренным содержанием белков)) [10];
- процедура пересадки волос (наблюдается шоковое выпадение волос («shock loss»), которое развивается через 3–5 недель после процедуры).

Наиболее частые причины хронической формы ДТА:

- выраженная железодефицитная анемия (железо является важным кофактором рибонуклеотид-редуктазы, участвующей в синтезе ДНК; в свою очередь дефицит железа приводит к снижению пролиферации клеток матрикса волоса) [11];
- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз);
- хронические заболевания внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, печень или почки);
- дефицит витаминов (витамин D, С, витамины группы В, фолиевая кислота);
- дефицит минералов (цинк, селен, медь, L-цистеин, незаменимые жирные кислоты) [10];
- дефицит белка (вегетарианцы составляют группу риска) [12], жиров, иногда и углеводов;
- хроническое воспаление или интоксикация (в том числе тяжелыми металлами);
- передозировки любых витаминов и минералов (например, гипervитаминоз А, передозировка селеном);
- транс-ретиноевая и салициловая кислоты в составе лечебных средств (приводят к повреждению белка кадгерина);
- длительный прием низких доз различных лекарственных препаратов (бета-блокаторы, ретиноиды [13], антикоагулянты, цитостатики, карбамазепин, ингибиторы обратного захвата серотонина, противосудорожные и антипаркинсонические средства);
- вакцинация;
- воспалительные заболевания кожи головы (перхоть, себорейный дерматит и другие);
- хронический стресс.

У 1/3 пациентов с ДТА не удается выявить триггерный фактор, не смотря на проведенное тщательное обследование, в таком случае устанавливается диагноз «идиопати-

ческая диффузная телогеновая алопеция». Лечение такой формы ДТА затруднено в связи с неясной этиологией процесса.

Так как ДТА является зачастую следствием нарушений в работе всего организма, ее иногда называют симптоматической [14]. В таких случаях ДТА является одним из симптомов основного заболевания, и основной упор в лечении должен быть направлен именно на устранение первопричины, то есть триггерного фактора. Также важно обратить внимание, что причинный фактор необходимо искать ретроспективно – в периоде за 6 недель до начала активного выпадения волос (с учетом фазы их роста).

Клиническая картина

В большинстве случаев пациенты отмечают субъективное ощущение увеличения выпадения волос, которое они отмечают при мытье головы, при расчесывании, отмечают наличия выпавших волос на подушке после сна. ДТА может привести к равномерному выпадению волос как по всей волосистой части головы, так и к развитию битемпоральной рецессии. ДТА относится к нерубцующимся формам алопеции. Полной и необратимой потери волос не развивается [15,12]. Потеря объема волос может проявляться уменьшением толщины собранных в хвостик волос, или визуальным расширением центрального пробора [16].

Независимо от триггерного фактора изменения в волосяных фолликулах при ДТА в большинстве случаев протекают схожим образом. Основным симптомом ДТА является выпадение от 100 до 1000 волос в день. Число пораженных волосяных фолликулов и, следовательно, интенсивность последующего выпадения волос зависят как от продолжительности и тяжести триггерного фактора, так и от индивидуальной восприимчивости организма [17].

Также имеет значение имеющиеся сосуществующие патологические процессы в коже головы, например, часто наблюдается сочетанное течение ДТА и андрогенетической алопеции, при которой в свою очередь наблюдается изменение нормальной продолжительности фазы роста.

Часто сопутствующим симптомом является *триходиния* в области кожи головы, то есть дискомфорт, прикорневая болезненность, зуд, покалывание, также пациенты могут сообщать о болезненности при перекладывании волос с пробора на пробор [6]. Симптом триходинии трудно поддается терапии, но отмечается хороший эффект при применении антидепрессантов после консультации психотерапевта.

Диагностика

Диагностика и лечение диффузной ТА всегда является своеобразным вызовом для дерматологов и трихологов, и требуют тщательного междисциплинарного подхода.

Основные диагностические методы включают в себя:

- 1) сбор анамнеза (выяснение триггерного фактора);
- 2) визуальный осмотр – наблюдается равномерное поредение волос на фоне визуально не измененной кожи волосистой части головы [18];

- 3) тест натяжения волос (pull-тест) – положительный на всех участках кожи головы, особенно в случае острой формы ДТА (до 40%), при хронической форме ДТА тест также будет нормальным или слабо-положительным (6–8%);
- 4) тест вымывания волос (MWT-тест):
 - при активной ДТА отмечается более 100 волос в сумме и менее 10% коротких волос;
 - при ДТА в ремиссии – отмечается менее 100 волос в сумме и менее 10% коротких волос;
 - при сочетанном течении ДТА и АГА – отмечается более 100 волос в сумме и более 10% коротких [19];
- 5) трихоскопия (позволяет определить состояние волос и волосистой части головы, диаметр и плотность волос, количество vellusных волос, анизотрихоз) – при ДТА волосы примерно равны в диаметре (если нет сочетания с сопутствующей андрогенетической алопцией (АГА) [20, 21];
- 6) фототрихограмма (позволяет выявить количество волос, находящихся в фазе анагена и телогена; используется как для диагностики заболевания, так и для оценки эффективности лечения) – при ДТА количество телогеновых волос увеличено до 18–20%, при этом они все нормального одинакового диаметра, также может быть большое количество коротких анагеновых волос нормального диаметра [22, 23];
- 7) световое микроскопическое исследование (является «золотым стандартом» диагностики ДТА, позволяющим детально изучить структурные нарушения волосяных фолликулов и стержней волос) [24];
- 8) биопсия кожи головы необходима в крайне редких случаях;
- 9) соскоб кожи головы необходим в крайне редких случаях;
- 10) лабораторные анализы (менее чем в 5% случаев позволяют понять этиологию ДТА, не патогномоничны [25]): определение суммарных антител к *Treponema pallidum* методом иммуноферментного анализа, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи;
- 11) минералограмма волос;
- 12) консультация смежных специалистов и проведение соответствующего специфического обследования в процессе поиска триггерного фактора.

Методы лечения

Несмотря на многолетний опыт изучения ДТА, существующие методы лечения зачастую не приносят желаемый для пациента косметический результат, поэтому проблема поиска новых средств и методик на сегодняшний день крайне актуальна [26]. Основой патогенетической терапии ДТА является стимуляция перехода волоса в стадию анагена и ее пролонгирование, в том числе за счет ингибирования фазы катагена [27].

Основные методы лечения ДТА:

- 1) коррекция выявленного причинного фактора – компенсация хронических заболеваний, восполнение дефицитов витаминов, микро- и макроэлементов [28, 29];

- 2) наружное лечение – назначают шампуни, укрепляющие маски и спреи, содержащие нутриенты [30];
- 3) наружные средства-активаторы: легкие активаторы можно использовать с самого начала курса лечения, в то время как сильные активаторы (Миноксидил) рекомендуется начинать использовать не ранее чем через 2–3 месяца от начала курса лечения [31];
- 4) медикаментозное лечение (топические кортикостероиды в виде пенки, лосьонов; крема менее предпочтительны, так как приводят к загрязнению волос, что влияет на приверженность терапии пациентами) [32];
- 5) инъекционная косметология:
 - мезотерапия,
 - плазмолитерапия,
 - PRP-терапия,
 - инъекции ботулотоксина;
- 6) физиотерапия, аппаратная косметология:
 - ультразвуковая вапоризация,
 - дарсонвализация,
 - терапия лазерным инфракрасным излучением (красный свет),
 - электростимуляция;
- 7) психотерапевтическое консультирование с возможным назначением седативных средств по показаниям, а также рекомендациями по стресс-менеджменту [33,34,35];
- 8) новые методы лечения:
 - CNPDA – несмываемое средство, содержащая кофеин, ниацинамид, пантенол, диметазон и акрилатный полимер; увеличивает диаметр волос на 2–3 мкм, увеличивая площадь поперечного сечения примерно на 10%; также отмечается большая устойчивость волос к изломам [36, 37];
 - 5% раствор Стемоксидина – ингибитор пролил-4-гидроксилазы; имитирует гипоксическую среду, благоприятную для эффективного функционирования стволовых клеток; отмечается увеличение плотности волосяных фолликулов [38, 39].

К важному моменту в лечении ДТА относится обучение и информирование пациента о его диагнозе, о благоприятном прогнозе в большинстве случаев, и в то же время мотивирование пациента на длительную работу над восстановлением утраченного объема волос. Остановка выпадения волос занимает в среднем 3–6 месяцев, последующее возобновление роста волос может отмечаться через 3–6 месяцев после устранения причины, таким образом эстетически значимое возобновление роста волос может занять 12–18 месяцев [40].

Таким образом, для успешного лечения ДТА необходимо: устранение причинного фактора, вызвавшего избыточное выпадение волос, коррекция дефицита микроэлементов, выбор правильной системной и местной терапии.

Список литературы / References

1. Harrison S., Sinclair R. Telogen effluvium. Clin Exp Dermatol. 2002; 27:389–395. 10.1046/j.1365-2230.2002.01080.x
2. Grover C., Khurana A. Telogen effluvium. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013; 79:591–603. 10.4103/0378-6323.116731
3. Olaszewska M., Rudnicka L., Rakowska A. et al. Trichoscopy. Arch Dermatol 2008; 144 (8). DOI: 10.1001/archderm.144.8.1007

4. Ткачев В.П. Клинико-патологическая характеристика метаболических нарушений при андрогенной алопеции у женщин фертильного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2008. 156 с.
Tkachev V.P. Clinical and pathophysiological characteristics of metabolic disorders in androgenetic alopecia in women of childbearing age: Abstract of Cand. Sci. (Medicine). Orenburg, 2008. 156 p. (In Russ.).
5. Круглова Л.С., Гисмиева А.В. Диффузная телогеновая алопеция. Медицинский вестник МБД. –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.).
6. Rutowitsch M., Le Vocci F., Steiner D. Hair loss: impact on people's behavior and attitudes // J. Am. Acad. Dermatol. 2006. Vol. 54. N3. Suppl. P. AB 132.
7. Gilmore S., Sinclair R. Chronic telogen effluvium is due to a reduction in the variance of anagen duration. Australas J. Dermatol., 2010; 51 (3): 163–167.
8. Alkeray S., Alrashidi A., Alotaibi N.S., et al. The Association Between Hair Loss and COVID-19: The Impact of Hair Loss after COVID-19 infection on the quality of life among residents in Saudi Arabia. Cureus. 2022;14(10): e30266. <https://doi.org/10.7759/cureus.30266>
9. Dhani L. Psychology of Hair Loss Patients and Importance of Counseling. Indian J Plast Surg. 2021;54(04):411–415. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741037>
10. Rushton D.H. Nutritional factors and hair loss. Clin. Exp. Dermatol., 2002; 27(5): 396–404.
11. Sinclair R. There is no clear association between low serum ferritin and chronic diffuse telogen hair loss. Br. J. Dermatol., 2002 Nov; 147(5): 982–984.
12. Мазитова Л.П. Влияние эндокринных, метаболических и химических факторов на выпадение волос и их структуру у женщин. Les Nouvelles Esthetiques-Russкое издание. – 2002, № 1. – С. 40–42.
Mazitova L.P. Influence of endocrine, metabolic and chemical factors on hair loss and its structure in women. Les Nouvelles Esthetiques - Russian edition. – 2002, No. 1. – P. 40–42. (In Russ.).
13. Habib T.B. Hair diseases. Clinical Dermatology. Second ed, Mosby Publishers, St Louis, 1990; 598–615.
14. Снарская Е.С., Гришина В.Б. 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.).
15. Колужная Л.Д., Михнева Е.Н. Клинические и патогенетические особенности диффузной и андрогенетической алопеции. Вестник дерматологии и венерологии. – 2003, № 1. – С. 25–27.
Kolyuzhnaya L.D., Mikhneva E.N. Clinical and pathogenetic features of diffuse and androgenetic alopecia. Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2003, No. 1. – P. 25–27. (In Russ.).
16. Miteva M., Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 1040–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.02.013>
17. Bergfeld W.F. Telogen effluvium. Hair and Scalp Diseases. Eds. McMichael AJ, Hordinsky MK. 2008; 119–135.
18. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С. Диффузная алопеция: триггерные факторы и лечение. – Фарматека. – 2019; 8: 18–21.
Shatokhina E.A., Kruglova L.S., Polonskaya A.S. Diffuse alopecia: trigger factors and treatment. - Farmateka. - 2019; 8: 18–21. (In Russ.).
19. Whiting D.A., Dy L.C. Office Diagnosis of Hair Shaft Defects. Semin Cut Med Surg 2006; 25 (1): 24–34. DOI: 10.1016/j.sder.2006.01.004
20. Крук Н.И. Трихоскопическая оценка эффективности иммунологических методов коррекции хронической телогеновой алопеции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Витебск, 2017.
Kruk N.I. Trichoscopic evaluation of the effectiveness of immunological methods for the correction of chronic telogen effluvium. Abstract of Cand. Sci. (Medicine). Vitebsk, 2017. (In Russ.).
21. Chiramel M.J., Sharma V.K., Khandpur S., Sreenivas V. Relevance of trichoscopy in the differential diagnosis of alopecia: A cross-sectional study from North India. Ind J Dermatol Venereol Leprol 2016. DOI: 10.4103/0378-6323.183636
22. Гаджигороева А.Г. Клиническая трихология. М.: Практическая медицина, 2014; 184.
Gadzhigorieva A.G. Clinical trichology. M.: Practical medicine, 2014; 184. (In Russ.).
23. Nnoruka E.N., Obiagboso I., Maduechesi C.: Hair loss in children in South-East Nigeria: common and uncommon cases. Int J Dermatol. 2007, 46:18–22. 10.1111/j.1365-4632.2007.03457.x
24. Ткачев В.П., Барунова Н.Г. Трихоскопические и патоморфологические особенности рубцовых и нерубцовых алопеций. Сборник тезисов 2-го Конгресса ЕААД. М., 2012: с. 94–5.
Tkachev V.P., Barunova N.G. Trichoscopic and pathomorphological features of cicatricial and non-cicatricial alopecia. Collection of abstracts of the 2nd Congress of the EAAD. Moscow, 2012; p. 94–5. (In Russ.).
25. Сенчукова С.Р., Кузнецова А.В., Криницына Ю.М. Современные методы мониторинга и дифференциальной диагностики нерубцовых форм алопеций. Современные проблемы науки и образования. 2017; 1.
Senchukova S.R., Kuznetsova A.V., Krinitsyna Yu.M. Modern methods of monitoring and differential diagnostics of non-cicatricial forms of alopecia. Modern problems of science and education. 2017; 1. (In Russ.).
26. Монахов С.А., Ляшенко А.Ю., Корчажкина Н.Б., Круглова Л.С., Шаблий Р.А., Перминова М.А., Олисова О.Ю. Сочетанный фармако-физиотерапевтический метод в лечении очаговой алопеции // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 3. – С. 50–53.
Monakhov S.A., Lyashenko A.Yu., Korchazhkina N.B., Kruglova L.S., Shablyi R.A., Perminova M.A., Olsova O.Yu. Combined pharmacophyiotherapeutic method in the treatment of focal alopecia // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2012. – No. 3. – P. 50–53. (In Russ.).
27. Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Селезнева О.А. Оценка терапевтической эффективности препарата Селенцин в комплексной терапии алопеций. Фарматека для практикующих врачей. 2016; s2(16):34–42.
Kubanov A.A., Gallyamova Yu.A., Selezneva O.A. Evaluation of the therapeutic efficacy of Selencin in the complex therapy of alopecia. Pharmateka for practicing physicians. 2016; s2 (16): 34–42. (In Russ.).
28. Гаджигороева А.Г. Лечение пациентов с телогеновым выпадением волос // Вестн. дерматологии и венерологии. 2004. № 4. С. 43–46
Gadzhigorieva A.G. Treatment of patients with telogen effluvium // Vestn. dermatology and venereology. 2004. No. 4. P. 43–46. (In Russ.).
29. Дворянкова Е.В., Соркина И.Л., Корсунская И.М., Пашченко Е.Ю. и др. Селенцин в терапии диффузной алопеции // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и косметология. 2014. № 3. URL: http://umedp.ru/articles/derma_3_2013/selentsin_v_terapii_diffuznoy_alopetsii.html
Dvoryankova E.V., Sorkina I.L., Korsunskaya I.M., Pashchenko E.Yu. et al. Selencin in the therapy of diffuse alopecia // Effective pharmacotherapy. Dermatovenereology and cosmetology. 2014. No. 3. (In Russ.). URL: http://umedp.ru/articles/derma_3_2013/selentsin_v_terapii_diffuznoy_alopetsii.html
30. Miteva M., Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 1040–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.02.013>
31. Finner A.M. Significant improvent of diffuse telogen effluvium with an oral fixed combination therapy – a metaanalysis. Int J Trichol. 2011; 3:142.
32. Елкина О.В., Мордовцева В.В. Диффузная алопеция: проблема и пути решения. Экспериментальная клиническая дерматокосметология. 2010; 3:33–37.
Elkina O.V., Mordovtseva V.V. Diffuse alopecia: the problem and solutions. Experimental clinical dermoscosmetology. 2010; 3: 33–37. (In Russ.).
33. Ральф М. Трюб. Сложный пациент трихолога. Руководство по эффективному лечению алопеций и сопутствующих заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 392.
Ralph M. Tryub. A difficult patient of a trichologist. Guide to effective treatment of alopecia and concomitant diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 392. (In Russ.).
34. Талыбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г., Ектова Т.В. Комбинированное применение лазеропунктуры и низких доз метотрексата в лечении очаговой алопеции. // Физиотерапевт. – 2016. – № 4. – С. 20–26.
Talybova A.M., Kruglova L.S., Stenko A.G., Ektova T.V. Combined use of laser puncture and low doses of methotrexate in the treatment of focal alopecia. // Physiotherapist. – 2016. – № 4. – P. 20–26. (In Russ.).
35. Поткаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. (3-е издание дополненное) 978-5-906099-91-4, 2018.
Potkaev N.N., Kruglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. (3rd edition revised) 978-5-906099-91-4, 2018. (In Russ.).
36. Ross E.K., Vincenzi C., Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. J Am Acad Dermatol. 2006; 55: 799–806.
37. Rathman-Josserand M., Bernard B.A., Mira N. Hair Density Recovery: New Insights in Hair Growth Biology– L'Oreal Research: O 10: The Niche of Human Hair Follicle Stem Cells: A Specific Environment. Int J Trichology. 2014; 6: 113–139.
38. Ong K.H., Tan H.L., Lai H.C., Kuperan P. Accuracy of various iron parameters in the prediction of iron deficiency in an acute care hospital. Ann. Acad. Med. Singapore., 2005 Aug; 34(7): 437–440.
39. Nnoruka E.N., Obiagboso I., Maduechesi C.: Hair loss in children in South-East Nigeria: common and uncommon cases. Int J Dermatol. 2007, 46:18–22. 10.1111/j.1365-4632.2007.03457.x
40. Liyanage D., Sinclair R. Telogen Effluvium. Cosmetics 2016, 3, 13; doi:10.3390/cosmetics3020013

Статья поступила / Received 21.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024
Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Гешева Эльмира Мусавна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, E-mail: elmira@doctorelmira.com. ORCID: 0000-0002-6686-1335
Ерешко Анна Романовна, аспирант¹, врач-дерматовенеролог, косметолог², E-mail: anna_ereshko@mail.ru. ORCID: 0009-0005-9756-2126

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия.
²Косметологическая клиника SELFMADE, Краснодар, Россия

Автор для переписки: Гешева Эльмира Мусавна. E-mail: elmira@doctorelmira.com

About authors

Gesheva Elmira M., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹, E-mail: elmira@doctorelmira.com. ORCID: 0000-0002-6686-1335
Ereshko Anna R., postgraduate student¹; dermatovenereologist, cosmetologist², E-mail: anna_ereshko@mail.ru. ORCID: 0009-0005-9756-2126

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia
²Cosmetology clinic SELFMADE, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Gesheva Elmira M. E-mail: elmira@doctorelmira.com

Для цитирования: Гешева Э.М., Ерешко А.Р. Диффузная телогеновая алопеция: современное состояние проблемы (обзорная статья). Медицинский алфавит. 2024; (25): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-13-17>

For citation: Gesheva E.M., Ereshko A.R. Telogen effluvium (review article). Medical alphabet. 2024; (25): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-13-17>



Комплексное применение CO₂ лазера и транексамовой кислоты в лечении мелазмы у женщин постменопаузального возраста (обзор литературы)

А. А. Шарова^{1,2,3}, Н. С. Логачева^{1,3}

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

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

³ООО «Клиника эстетической косметологии и медицины „Чистые пруды“», Москва

РЕЗЮМЕ

Мелазма – это распространенное приобретенное нарушение пигментации, представленное пятнами светло-коричневого или коричневого цвета, локализованными на подверженных длительному солнечному излучению участках кожи. Повышенная активность меланоцитов, которая лежит в основе патогенеза мелазмы, обусловлена генетической предрасположенностью, хронической инсоляцией и гормональным дисбалансом. У женщин в период постменопаузы усиление выраженности мелазмы связано с совокупностью этих факторов. Кроме того, на нарушение пигментации могут влиять прием некоторых лекарственных препаратов и другие факторы окружающей среды. Существует множество методов лечения мелазмы, включая применение топических средств, химических пилингов, лазерной терапии и других. В последние годы все больше внимания уделяется комплексному подходу, который комбинирует различные методы лечения для достижения наилучшего результата. Одним из эффективных методов лечения этой патологии является применение CO₂-лазера. Однако у многих пациентов наблюдается рецидив после лазерного лечения. В связи с этим возник интерес к комбинированному применению лазерной терапии с использованием топических средств, снижающих выраженность пигментации. Одно из таких средств – транексамовая кислота, которая обладает свойством уменьшать активность меланоцитов.

Целью данного литературного обзора является изучение последних публикаций на тему лечения мелазмы с помощью лазер-ассоциированного введения транексамовой кислоты.

Материалы и методы. Изучены литературные данные по поисковым словам – мелазма, гиперпигментация, транексамовая кислота, CO₂-лазер, фракционная шлифовка, лазер-ассоциированное введение, постменопауза в компьютерных базах данных PubMed, Elibrary, Cochrane Library, Medscape, Web of Science, Scopus. Публикации включали фундаментальные научные исследования, рандомизированные контролируемые исследования, комментарии и обзоры. Результаты клинического улучшения оценивались по индексу площади и тяжести мелазмы MASI, а также модифицированного индекса mMASI.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелазма, гиперпигментация, транексамовая кислота, CO₂-лазер, фракционная шлифовка, лазер-ассоциированное введение, постменопауза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complex application of CO₂ laser and tranexamic acid in the treatment of melasma in postmenopausal women (literature review)

А. А. Sharova^{1,2,3}, N. S. Logacheva^{1,3}

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

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

³Aesthetic medical clinic "Chistye Prudy", Moscow, Russia

SUMMARY

Melasma is a common acquired pigmentation disorder, represented by patches of light brown or brown color localized on areas of the skin exposed to prolonged sunlight. The increased activity of melanocytes, which underlies the pathogenesis of melasma, is due to genetic predisposition, chronic insolation and hormonal imbalance. In postmenopausal women, the increased severity of melasma is associated with a combination of these factors. In addition, pigmentation disorders may be affected by taking certain medications and other environmental factors. There are many methods of treating melasma, including the use of topical remedies, chemical peels, laser therapy and others. In recent years, more and more attention has been paid to an integrated approach that combines various treatment methods to achieve the best result. One of the effective methods of treating this pathology is the use of a CO₂ laser. However, many patients relapse after laser treatment. In this regard, there has been interest in the combined use of laser therapy using topical agents that reduce the severity of pigmentation. One of these drugs is tranexamic acid, which has the property of reducing the activity of melanocytes.

The purpose of this literature review is to study the latest publications on the treatment of melasma using laser-associated administration of tranexamic acid.

Material and methods. The literature data on search words – melasma, hyperpigmentation, tranexamic acid, CO₂ laser, fractional grinding, laser-associated administration, postmenopause in computer databases PubMed, Elibrary, Cochrane Library, Medscape were studied. Web of Science, Scopus. Publications included basic scientific research, randomized controlled trials, comments and reviews. The results of clinical improvement were assessed by the MASI melasma area and severity index, as well as the modified mMASI index.

KEYWORDS: Melasma, hyperpigmentation, tranexamic acid, CO₂ laser, fractional resurfacing, laser-assisted drug delivery, postmenopause.

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

Введение

Мелазма — это распространенное приобретенное нарушение пигментации, представленное пятнами светло-коричневого или коричневого цвета, локализованными на подверженных длительному воздействию солнечного излучения участках кожи. Очаги мелазмы чаще всего располагаются на лице и шее, иногда на разгибательных поверхностях плеч и предплечий, груди, верхней части спины [1]. Хотя эта проблема не представляет угрозу для здоровья, она может существенно повлиять на качество жизни пациента, вызывая психологический дискомфорт и снижая самооценку [1, 2]. Поэтому эффективное лечение мелазмы является важной задачей для дерматологов.

Статистические данные эпидемиологических исследований по данному состоянию отсутствуют. В различных литературных источниках отмечается, что мелазмой болеют преимущественно женщины от 25 до 50 лет, мужчины составляют примерно 10% от всех больных мелазмой [1, 2, 3]. Чаще всего поражаются представители с 3–6 фототипами кожи, которые проживают в местах с сильным солнечным излучением. Поскольку мелазма является косметической проблемой, то ограниченность данных связана с редкими обращениями за медицинской помощью людей с легкой степенью тяжести этого состояния, а также с частым самостоятельным использованием отбеливающих препаратов и сложностью дифференциальной диагностики [4].

Согласно данным исследований, представленным в научной литературе, патогенез мелазмы связан с повышенной активностью меланоцитов, которая обусловлена различными эндогенными и экзогенными триггерными факторами, а именно генетической предрасположенностью, хронической инсоляцией и гормональным дисбалансом.

Прогрессия мелазмы в постменопаузальном возрасте связано с совокупностью вышеприведённых факторов. У женщин на этом этапе жизни происходит снижение уровня эстрогенов в организме, что может повлиять на функцию меланоцитов и привести к перераспределению пигмента в коже, обостряя гиперпигментацию [1, 2].

Значение гормонального дисбаланса действительно играет важную роль в проявлении пигментации. Эстроген, прогестерон, 17 β -эстрадиол (Е2), через мембраносвязанные рецепторы и ядерные рецепторы способны регулировать синтез меланина. Эстрогены являются стимуляторами синтеза меланогенеза путём активации меланогенных ферментов: тирозиназы и тирозиназа-зависимых белков (Турр) 1 и 2 [5]. В некоторых публикациях освещается роль повышенной экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в областях повышенного отложения пигмента. Также стоит отметить, что состояния, связанные с изменением гормонального фона — беременность, приём оральных контрацептивов и заместительная гормональная терапия, способны провоцировать нарушение пигментации [5, 6].

Помимо гормональных изменений, на появление мелазмы также могут влиять другие факторы, такие как ультрафиолетовое излучение, генетическая предрасположенность, прием некоторых лекарственных препаратов и другие факторы окружающей среды [1–4].

Важно отметить, что гиперпигментация в постменопаузальном возрасте редко исчезает самостоятельно и требует комплексного подхода к лечению, с использованием косметических процедур, применения специальных кремов и солнцезащитных средств, а также соблюдения регулярного ухода за кожей и защиты от солнечного света. Воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза повышает вероятность эффективного и долгосрочного устранения мелазмы.

Методы коррекции

При обсуждениях способов лечения мелазмы внимание специалистов сосредоточено на применении средств и процедур, направленных одновременно на несколько патогенетических звеньев гиперпигментации. К ним относятся ингибирование тирозиназы, токсическое влияние на меланоциты, десквамация рогового слоя, уменьшение воспаления и защита от солнечного излучения [3].

Общепризнанными методами коррекции пигментации считаются местные средства, в составе которых имеются отбеливающие компоненты. К ним относятся азелаиновая кислота, койевая кислота, арбутин, ниацинамид, аскорбиновая кислота, транексамовая кислота (ТК). Также применяются инъекционные методы (биоревитализация, мезотерапия), комбинированное фото- и лазерное воздействие (например, IPL и Nd: Yag-лазер, СО₂-лазер), отбеливающие средства в комбинации с фото- и лазерным воздействием.

ТК известна как надежное антифибринолитическое средство, которое применяют в хирургии для остановки кровотечений. Физиология процесса заключается в ингибировании фибринолитической системы, в результате чего осуществляется противовоспалительный эффект. Отбеливающее свойство ТК было открыто в 1972 году совершенно случайно, когда в результате курсового перорального приема препарата у пациента, имеющего гиперпигментированные участки кожи, было отмечено осветление пятен за 3 недели приема. В последующем проводимые исследования показали, что ТК действительно обладает отбеливающими свойствами у пациентов с пигментацией [7, 8], поэтому сейчас её рассматривают как перспективное средство для лечения этой патологии.

Отбеливающее действие ТК опосредовано влиянием сразу на несколько механизмов пигментообразования (*рис. 1*). За счёт ингибирования плазминогена ТК уменьшает реакцию кожи на действие УФ-излучения и других раздражающих факторов. Это ингибирует синтез простагландинов, приводит к уменьшению уровня свободной арахидоновой кислоты, снижает активность тирозиназы, что приводит к уменьшению продукции меланоцитов [7, 9]. Кроме того, происходит стимуляция экспрессии трансформирующего фактора роста бета 1 (transforming growth factor beta 1; TGF- β 1) в кератиноцитах, что впоследствии ингибирует меланогенез по паракринному сигнальному пути [10].

В литературе описаны три формы ТК, применяемых при терапии мелазмы: пероральная, топическая и внутривенная [3, 8]. В обзоре нескольких статей Konisky Н. И соавт. 2023 г. сравнивалось пероральное, топическое и внутривенное



Примечание. ТК – транексамовая кислота, α -MCH – α меланоцит-стимулирующий гормон, FGF – факторы роста фибробластов, VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

применение ТК при мелазме с традиционным лечением топическим гидрохиноном 2 %, 3 % и 4 %. Показатели MASI улучшились у пациентов, получающих ТК в любой форме [8]. Системное применение ТК связано с рисками возникновения нежелательных реакций: сухость кожи, эритема, нарушение менструального цикла, гиперкоагуляция, головная боль, бессонница [8, 11, 12]. Поэтому предпочтение отдаётся топическим формам вещества. В отличие от традиционных средств с гидрохиноном, применение которых часто связано с дерматитом, эритемой, охронозом, поствоспалительной гиперпигментацией и депигментацией [13, 14], ТК нетоксична и возможна для применения у пациентов с чувствительной кожей. В метаанализе четырех рандомизированных контролируемых исследований с участием 480 пациентов сообщается, что в первой группе получающих топическую ТК значительно снизились показатели индекса тяжести мелазмы MASI, чем в группе получающих местное лечение кремом, содержащим гидрохинон, ретиноевую кислоту и гидрокортизон. Также в первой группе частота рецидивов заболевания была ниже [15]. Кроме того, ТК снижает чувствительность кожи к ультрафиолету, а, следовательно, и риск повторного развития гиперпигментации после лечения [16].

Сложность в создании топических средств с ТК заключается в её гидрофильной структуре, которая препятствует пассивному проникновению молекулы через роговой слой кожи. Исследования последних лет показали, что для доставки молекул к различным слоям кожи можно успешно использовать лазер-ассоциированные методы введения, которые повышают проницаемость рогового слоя и позволяют проникать биологическим молекулам на необходимую глубину [11, 12, 17, 18–23].

Лазер-ассоциированное введение препаратов

Лазер-ассоциированное введение препаратов или лазерная доставка лекарств – это новый метод, который направлен на максимизацию эффективности проникновения препаратов в кожу при различных дерматологических заболеваниях и состояниях кожи. В 2002 году лазерная доставка лекарств впервые была успешно использована при применении местной анестезии. С тех пор было опубликовано множество исследований, которые подтверждают эффективность и безопасность данного метода [24, 25].

Роговой слой, расположенный в верхней части эпидермиса, непроницаем для большинства водорастворимых и крупных молекул. Возможность того или другого препарата для местного применения проникать сквозь этот слой является ключевым параметром, который обеспечивает оптимальный эффект его воздействия.

Исследования показали, что предварительная обработка лазером повышает проницаемость рогового слоя за счет формирования микроканалов, окруженных слоем термически коагулированной ткани – микротермальной

лечебной зоной (МЛЗ), которая облегчает проникновение для лекарственных препаратов местного применения и позволяет им проникать в глубоко расположенные слои кожи (рис. 2) [26]. Благодаря этому значительно повышается эффективность терапии и сокращается продолжительность лечения. Используются меньшие дозы активных компонентов и снижается вероятность развития побочных эффектов [17, 22, 23, 27–29].

Типы лазеров, наиболее часто используемых при лазер-ассоциированной доставке лекарств

1. Абляционные фракционные лазеры. Это лазеры CO_2 и Er: YAG, которые вызывают фототермолиз и разрушают поверхностные слои кожи путем испарения, создавая МЛЗ. Существуют различные теории о том, какой тип лазера более эффективен для лазер-ассоциированной доставки лекарств. Некоторые предполагают, что CO_2 может давать лучший результат, чем Er: YAG, из-за его более глубокого проникновения в дерму. Вместе с этим Er: YAG имеет более высокий коэффициент поглощения в воде, чем CO_2 , и, следовательно, более высокое соотношение абляции к коагуляции. Клинически это приводит к небольшой глубине проникновения и более точному формированию МЛЗ, чем при воздействии CO_2 . Сравнительные исследования 2 типов лазеров в рамках изучения эффективности при лазер-ассоциированной доставке лекарств не проводились [30, 31].

2. *Неабляционные фракционные лазеры.* Эта категория включает в себя инфракрасные лазеры: на эрбиевом стекле, диодный лазер, эрбиевый волоконный лазер, 1927-нм тулиевый лазер, Q-switched 1064-нм. Эти типы лазеров также формируют МЛЗ, но образуются они в результате теплового повреждения с неполностью разрушенным роговым слоем, что способствует проникновению лекарств на кожу. В большинстве исследований абляционные фракционные лазеры оказались эффективнее неабляционных, хотя некоторые единичные исследования продемонстрировали схожие результаты. [30, 32].

В исследовании Wang J. V. и соавт. 2022 г. изучались изменения кожи в ответ на воздействие различных аппаратных процедур *in vivo* в режиме реального времени при помощи визуализации оптической когерентной томографии (ОКТ). Целью исследования было определить наилучшую методику для местной доставки различных препаратов в кожу. При проведении оценки воздействия микронидлинга кожные каналы отсутствовали. Тулиевый волоконный лазер длиной 1927 нм и эрбиевый волоконный лазер с длиной волны 1550 нм создавали микроканалы с эпидермальным содержанием, которые закрывались в течение 24 часов. Фракционный абляционный CO₂-лазер создавал каналы, которые имели толстый слой МЛЗ и оставались открытыми дольше 24 часов [22].

Время закрытия каналов имеет важное клиническое значение. Так, в исследовании Banzhaf С. А. и соавт. 2017 г. представлены временные сроки существования микроканалов и рекомендации по применению местной топической терапии. В ходе исследования применяли фракционный CO₂-лазер, как наиболее эффективный для обработки кожи. В начале процедуры кожу ягодиц 10 добровольцев подвергали воздействию CO₂-лазером, затем наносили флуоресцеин натрия в определенные сроки: сразу после процедуры, через 2, 5, 10, 30, 60, 90 минут и 6, 24 и 48 часов. С помощью ОКТ оценивали размеры каналов в каждый временной интервал. В результате самая высокая интенсивность флуоресценции, а, следовательно, величина микроканала фиксировалась в течение 30 минут после лазерного воздействия. После 30 минут величина микроканалов постепенно уменьшалась и полностью приходила в состояние неповрежденной кожи через 24–48 часов. Следовательно, учитывая морфологию микроканалов, создаваемых с помощью воздействия CO₂-лазером, применение местных лекарственных препаратов наиболее эффективно в первые 30 минут после процедуры [23].

В последние годы проводятся исследования, в которых для обеспечения доставки биологических молекул к различным отделам кожи используются абляционные лазеры [17, 28, 29].

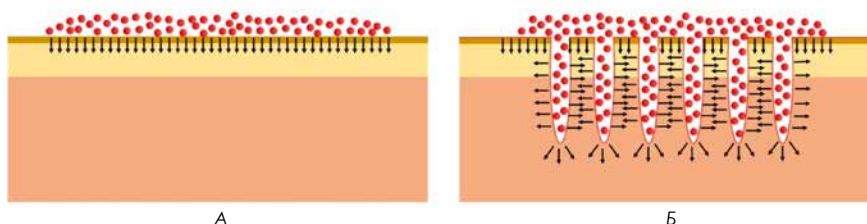


Рисунок 2. Проницаемость кожи для ТК при топическом нанесении через неповрежденную кожу (А) и после обработки кожи фракционным лазером (Б)

Роговой слой, являющийся наружным слоем кожи, в значительной степени непроницаем для соединений с молекулярной массой больше 500 Дальтон (Да) [33]. Если соединение преодолевает роговой слой кожи, прохождение его в нижележащие слои кожи происходит сравнительно беспрепятственно [34].

При фракционном фототермолизе в коже возникают множество тончайших термически разрушенных вертикальных столбцов ткани, в результате чего создается микроканал между наружным и внутренними слоями кожи [17, 28, 29]. Каждый канал окружен плотным слоем микротермальной лечебной зоны [27]. Фракционный лазер разрушает только небольшой процент кожи, оставляя большую ее часть интактной. МЛЗ облегчает проникновение лекарственных препаратов для местного применения вглубь кожи [26]. Оставшаяся интактной часть клеток кожи служит резервуаром стволовых клеток, факторов роста и клеток, формирующих воспалительную реакцию; они могут легко переместиться к разрушенным участкам кожи и способствуют более быстрому заживлению с меньшим риском появления рубцов [35]. Глубина каналов разрушения в толще эпидермиса может изменяться и определяется используемым флюенсом.

Формирование МЛЗ повышает проницаемость рогового слоя и коэффициента распределения, поэтому общий поток проникающих молекул также повышается. При увеличении размеров молекул коэффициент диффузии уменьшается, следовательно, уменьшается общий поток молекул вещества, проникающий сквозь кожу [35].

Лазер-ассоциированное введение лекарственных препаратов используется при разных запросах в эстетической косметологии и дерматологии. Например, широкое применение эта методика нашла при лечении гипертрофических, атрофических и келоидных рубцов. Среди препаратов для местного нанесения применяют кортикостероиды, ботулинический токсин, 5-фторурацил, полимолочную кислоту, обогащенную тромбоцитами плазму, экзосомы, витамин С, пептиды [36–43]. В исследовании Waibel J. S. et al. приняли участие 15 пациентов с гипертрофическими рубцами различной природы. Было проведено от 3-х до 5-ти процедур CO₂-лазером с последующим местным нанесением триамцинолона 10 или 20 мг/мл. Через 6 месяцев было отмечено уменьшение размера и выраженности рубцовых деформаций, а также уменьшение гипопигментации [39].

Похожее исследование проводили пациентам с келоидными рубцами. Применяли CO₂-лазер с последующим нанесением крема с бетаметазоном. Процедуру проводили раз в 2 недели. В среднем, состояние рубцов улучшилось на 50 %. Процент рецидива спустя 8 месяцев составил 22 % [38].

В лечении атрофических рубцов успешно себя показала полимолочная кислота, при местном её нанесении после обработки кожи аблятивным фракционным CO₂ лазером у 25 % пациентов наблюдались улучшения контура рубцов и уменьшение выраженности атрофии [39].

По данным литературы при воздействии на глубокие морщины применяется сочетание лазерного воздействия и различных местных препаратов, таких как космецевтика, полимолочная кислота, ретиальдегид, ботулотоксин-А. Исследования подтверждают, что комбинированное лазерное воздействие оказалось эффективнее монотерапии этими препаратами [30, 44–46].

В сравнительном исследовании пациентам с симметричным витилиго одну половину тела обрабатывали CO₂ лазером с последующим нанесением раствора

Таблица 1
Обзор исследований сочетанного применения лазер-ассоциированной доставки
различных препаратов при мелазме

Исследование	Тип лазера	Препарат	Параметры	Периодичность	Последняя оценка	Результат
Wang J. V. et al. 2022 [22]	1927-нм тулиевый лазер	Транексамовая кислота	Fl: 2–8 мДж Мощность: 4–5 Вт Проходы: 2–8	5 процедур с интервалом 21 день, после процедуры немедленное нанесение ТК и далее 2 раза в день 7 дней	180 дней от первой процедуры	Значительное улучшение MASI
Wanitphakdeedecha et al. 2022 [47]	1927-нм тулиевый лазер	Транексамовая кислота	Размер пятна: 100 мкм Fl: 5 мДж Мощность: 3 Вт Время: 1,7 мс Проходы: 6	5 процедур с интервалом 21 день, после процедуры немедленное нанесение ТК	Через 6 месяцев после последней процедуры	Улучшение MASI, но статистически не значимое
Qu et al. 2021 [48]	CO ₂ лазер	Транексамовая кислота	Fl: 2,5–10 мДж Плотность: 5–10 % Время: 0,5 с	4 процедуры с интервалом 3 недели, после процедуры немедленное нанесение ТК (1 группа)	Через 3 недели после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Botsali et al. 2022 [49]	Er: YAG	Транексамовая кислота	Размер пятна: 5 мм Fl: 1–6 Дж Мощность: 3 Вт Время: 300 мкс Проходы: 2	4 процедуры с интервалом 2 недели, после процедуры немедленное нанесение ТК	Через 3 недели после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Laothaworn et al. 2018 [50]	Q-switch Nd: YAG	Транексамовая кислота	Размер пятна: 6 мм Fl: 2–3 Дж	2 процедуры с интервалом 4 недели, после процедуры немедленное нанесение ТК в форме крема (сплит)	Через 4 недели после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером (48%)
Hawwam et al. 2022 [51]	Q-switch Nd: YAG	Транексамовая кислота, ниацинамид, койевая кислота	Размер пятна: 6 мм Fl: 2 Дж Проходы: 5–7	6 процедур с интервалом 2 недели, после процедуры немедленное нанесение ТК + инъекции (сплит)	Через 12 недель после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Park et al. 2022 [52]	Q-switch Nd: YAG	Транексамовая кислота, ниацинамид, койевая кислота	Размер пятна: 8 мм Fl: 1,1 Дж	5 процедур с интервалом 2 недели, после процедуры немедленное нанесение ТК (сплит)	Через 4 недели после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Tawfic et al. 2022 [20]	CO ₂ лазер	Транексамовая кислота	Мощность: 12 Вт Плотность: 7,3 % Время: 300 мкс Расстояние 800 мм	3 процедуры с интервалом 6 недель, после процедуры немедленное нанесение ТК (сплит)	Через 4 недели после последней процедуры	Нет статистически значимой разницы
Tawfic et al. 2019 [19]	CO ₂ лазер	Транексамовая кислота	Мощность: 12 Вт Плотность: 7,3 % Время: 300 мкс Расстояние 800 мм	5 процедур с интервалом 4–6 недель, после процедуры немедленное нанесение ТК (сплит). Половина лица только лазер.	Через 2 недели после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Muhsin et al. 2020 [53]	Er: YAG	Койевая кислота	Fl: 0,3 Дж Время: 0,3 мс Проходы: 2	6 процедур с интервалом 2 недели, после процедуры немедленное нанесение КК (сплит). Половина лица только КК.	Через 3 месяца после последней процедуры	Улучшение MASI в группе с лазером
Mokhtari et al. 2022 [54]	Er: YAG	Транексамовая кислота, гидрохинон	Размер пятна: 8 мм Fl: 10 мДж Проходы: 2	6 процедур с интервалом 2 недели, после процедуры в/к ТК + гидрохинон (сплит)	Через 3 месяца после последней процедуры	Нет статистически значимой разницы

бетаметазона и завершали фототерапией. На другой половине тела применяли только фототерапию. В результате у 44 % пациентов уменьшились проявления витилиго более, чем на 50 % процентов по сравнению с контрольной половиной тела [40].

Лечение мелазмы представляет комплексный и длительный процесс. По последним литературным источникам наиболее часто при лечении мелазмы с помощью лазер-ассоциированного введения препаратов используют ТК, гидрохинон, витамин С, ниацинамид, химические пилинги и фототерапию. В таблице 1 представлены типы лазеров и препараты для нанесения после процедур.

Значительно меньше исследований, связанных с использованием койевой кислоты и гидрохинона совместно с лазерными процедурами. Два исследования показали, что применение лазеров Er: YAG и Nd: YAG с последующим нанесением крема с койевой кислотой привело к значительному улучшению показателей MASI по сравнению с монотерапией кремом [51, 52]. Исследование, сравнивающее процедуру лазером Er: YAG с последующим нанесением гидрохинона показало значительное уменьшение пигментации по сравнению с монотерапией гидрохиноном [13, 14, 54, 55].

В последних научных публикациях особое внимание направлено на применение ТК совместно с лазерными

процедурами (табл. 1). Применяются различные виды лазеров: тулиевый 1927 нм, Er: YAG, Nd: YAG, CO₂, которые в сочетании с местным нанесением ТК приводят к улучшению клинических результатов и качества жизни пациентов по сравнению с состоянием до лечения [19, 20, 22, 47–54].

Также проводились сравнения эффективности при использовании лазерных процедур с последующим внутрикожным инъекционным введением ТК. Как правило в таких исследованиях лицо пациента делят на 2 части и только одну сторону обрабатывают лазером. В результате наблюдали значительное снижение индекса MASI на той половине лица, где проводилось лазерное воздействие [19, 20, 21, 51].

Следует отметить, что добавление пероральной формы ТК к данному сочетанию аппаратной и местной терапии может улучшить результаты лечения мелазмы. Например, одно исследование показало повышение эффективности клинических результатов в группе пациентов, принимающих ТК внутрь по сравнению с группой пациентов, которым проводили только процедуру на лазере Er: YAG [64]. Однако предпочтительной остаётся местная форма ТК в связи с часто встречающимися побочными эффектами от пероральной формы [8, 11, 12, 49].

В мета-анализе 2023 года Khan Q. A. и соавт. указали, что индекс MASI в группе пациентов, которые проходили процедуру лазер-ассоциированного введения ТК, снизился значительно, чем в группе пациентов, проходивших лечение только на фракционном CO₂ лазере. Процедура проходила 1 раз в месяц, а пациенты во время всего курса ежедневно применяли местные средства с ТК и фотозащитными фильтрами.

В рандомизированном сравнительном исследовании Tawfic C. O. и соавт. 2019 г. 30 пациенткам с симметричной мелаzmой на лице провели процедуру фракционным CO₂-лазером с последующим нанесением ТК на одну половину лица. На второй половине лица выполнили микроинъекции ТК до лазерного воздействия. Процедуры проводились 5 раз с интервалом 4–6 недель. Оценки проводились с использованием индекса тяжести мелазмы MASI, индекса меланина (ИМ) и индекса эритемы (ИЭ) перед сеансами и через 2 недели после заключительного сеанса. В результате после лечения произошло значительное снижение показателя MASI на обеих сторонах лица, а ИМ снизился больше на стороне, где применяли лазер в сочетании с топическим нанесением ТК.

Также обсуждался вопрос сравнения эффективности нанесения ТК на кожу в форме раствора и с помощью микроинъекций, предварительно обработав кожу лица CO₂ лазером. В исследовании Tawfic C. O. и соавт. 2022 г. и Mekawy K. M. И соавт. 2021 г. указано, что клинически значимых различий на эффективность лечения мелазмы между этими двумя методами нет. Малоинвазивное введение несет лишь дополнительные риски осложнений для пациента [19, 20].

Заключение

Мелазма представляет собой приобретённое нарушение пигментации, вызванное эндогенными и экзогенными триггерными факторами, а именно хронической инсоляцией, гормональным дисбалансом на фоне генетической предрасположенности. Традиционно основными

средствами лечения мелазмы являются местные отбеливающие средства. Исследования показали, что ТК является эффективным и безопасным препаратом для пациентов с гиперпигментацией. Учитывая возможные осложнения после перорального приема ТК, предпочтительнее использовать топические формы вещества.

ТК имеет гидрофильную структуру и молекулы не могут пассивно проникать через роговой слой кожи, что не обеспечивает её максимальную эффективность. Лазер-ассоциированное доставка лекарственных препаратов – это новый метод, который по данным последних исследований показывает свою эффективность и безопасность. Внедрение в медицинскую косметологическую практику лазер-ассоциированного способа введения препаратов для обеспечения доставки препаратов к разным слоям кожи позволяет проникать молекулам на необходимую глубину за счет улучшения проницаемости рогового слоя. Благодаря однородности распределения и глубине проникновения лекарственных препаратов, применение лазеров имеет преимущество перед местной монотерапией или инъекциями. Помимо этого, процедура менее болезненна для пациента. Такое сочетанное применение аппаратной технологии и местного нанесения ТК приводит к наиболее эффективному лечению мелазмы. Также уменьшаются риски поствоспалительной гиперпигментации.

Результаты последних исследований показали, что комплексное применение лазерного воздействия и местной ТК оказали положительные клинические результаты при лечении мелазмы. Не наблюдалось никаких побочных эффектов, за исключением легкой эритемы и жжения кожи лица в период восстановления после процедуры в течение 3-х дней. Наиболее выраженный и долгосрочный результат удалось достичь после комплексного применения фракционного абляционного CO₂ лазера и ТК. В связи с этим интересным представляется дальнейшее исследование лазер-ассоциированного использования ТК в лечении мелазмы у женщин постменопаузального возраста для более подробного изучения этой темы.

Список литературы / References

1. Круглова Л. С., Безбородова А. В., Грязева Н. В., Семизидис А. Т., Бакулев А. Л., Равдин Р. А. Современные представления о неопухолевых меланиновых гиперпигментациях. *Фарматека*. Т. 30 № 132023. С. 6–14.
Kruglova L. S., Bezborodova A. V., Gryazeva N. V., Semizidis A. T., Bakulev A. L., Ravodin R. A. Modern concepts of non-neoplastic melanin hyperpigmentations. *Pharmateka*. Vol. 30 No. 132023. Pp. 6–14. (In Russ.).
2. Стенько А. Г., Иконникова Е. В., Круглова Л. С. Современный терапевтический подход к коррекции гиперпигментации. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. – 2020. – № 1. – С. 63–69.
Stenko A. G., Ikonnikova E. V., Kruglova L. S. Modern therapeutic approach to hyperpigmentation correction. *Plastic surgery and aesthetic medicine*. – 2020. – No. 1. – Pp. 63–69. (In Russ.).
3. Круглова Л. С., Иконникова Е. В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (ЧАСТЬ I) *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017. Т. 20. № 3. С. 178–183.
Kruglova L. S., Ikonnikova E. V. Skin hyperpigmentation: modern views on etiology and pathogenesis (PART I) *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017. Vol. 20. No. 3. P. 178–183. (In Russ.).
4. Круглова Л. С., Стенько А. Г., Стрелкович Т. И. Пигментация: Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухолевых гиперпигментаций кожи. *Пластическая хирургия и косметология*. – 2014 (1), 176–182.
Kruglova L. S., Stenko A. G., Strelkovich T. I. Pigmentation: Etiology, pathogenesis, classification and modern treatment options for non-neoplastic skin hyperpigmentations. *Plastic surgery and cosmetology*. – 2014 (1), 176–182. (In Russ.).
5. Kwon S. H., Hwang Y. J., Lee S. K., et al. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6): 824.
6. Filoni A., Mariano M., Cameli N. Melasma: how hormones can modulate skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol* 2019; 18(2): 458–463.
7. Zhu J. W., et al. Tranexamic Acid Inhibits Angiogenesis and Melanogenesis in Vitro by Targeting VEGF Receptors. *Int J Med Sci* 2020.
8. Konisky H., Balazic E., Jaller JA, et al. Tranexamic acid in melasma: A focused review on drug administration routes. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Apr;22(4):1197–1206.

9. Tse T.W., Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2013; 12: 57–66.
10. Xing X., Xu Z., Chen L., et al. Tranexamic acid inhibits melanogenesis partially via stimulation of TGF- β 1 expression in human epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol* 2022; 31(4): 633–640.
11. Feng J., Shen S., Song X., et al. Efficacy and safety of laser-assisted delivery of tranexamic acid for the treatment of melasma: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Laser Ther.* 2022 Nov 17;24(6–8):73–79.
12. Khan QA, Abdi P, Farkouh C et al. Effectiveness of laser and topical tranexamic acid combination therapy in melasma: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci.* 2023 Jun 16;38(1)
13. Jow T, Tantash BM. Hydroquinone-induced depigmentation: case report and review of the literature. *Dermatitis.* 2014 Jan-Feb;25(1): e1–5.
14. Shivaram K, Edwards K, Mohammad TF. An update on the safety of hydroquinone. *Arch Dermatol Res.* 2024 Jun 8;316(7):378.
15. Ribeiro Gonçalves O, de Souza MCF, Rocha AV, et al. Assessing the efficacy of oral Tranexamic Acid as adjuvant of Topical Triple Combination Cream Therapy in Melasma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Exp Dermatol.* 2024 Jun 8;11ae 226.
16. Hiramoto K, Yamate Y, Sugiyama D et al. Tranexamic acid inhibits the plasma and non-irradiated skin markers of photoaging induced by long-term UVA eye irradiation in female mice. *Biomed Pharmacother.* 2018 Nov;107:54–58.
17. Sklar L.R. et al. Laser assisted drug delivery: a review of an evolving technology. *Lasers Surg.* 2014
18. Searle T, Ali FR, Al-Niarmi F. Lessons Learned from the First Decade of Laser-Assisted Drug Delivery. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Feb;11(1):93–104.
19. Tawfic SO, Abdel Halim DM, Albarbary A et al. Assessment of combined fractional CO₂ and tranexamic acid in melasma treatment. *Lasers Surg Med.* 2019 Jan;51(1):27–33.
20. Tawfic SO, Abdel Hay RM, Abouelzaim D et al. Tranexamic Acid Microinjection Alone Versus Its Combination With Fractional Carbon Dioxide Laser in Melasma Treatment: A Mamoudouh Kamal Dawoud S, Hegab DS, Mohamed El Maghraby G et al. Efficacy and Safety of Topical Tranexamic Acid Alone or in Combination with Either Fractional Carbon Dioxide Laser or Microneedling for the Treatment of Melasma. *Dermatol Pract Concept.* 2023 Jul 1;13(3): e2023195.
21. Wang JV, Mehrabi JN, Zachary CB. Evaluation of Device-Based Cutaneous Channels Using Optical Coherence Tomography: Impact for Topical Drug Delivery. *Dermatol Surg.* 2022 Jan 1;48(1):120–125.
22. Banzhaf CA, Thaysen-Petersen D, Bay C et al. Fractional laser-assisted drug uptake: Impact of time-related topical application to achieve enhanced delivery. *Lasers Surg Med.* 2017 Apr;49(4):348–354.
23. Singer A. J., Weeks R., Regev R. Laser-assisted anesthesia reduces the pain of venous cannulation in children and adults: a randomized controlled trial // *Acad. Emerg. Med.* 2006; 13:623–628.
24. Потекаев Н.Н., Круглова А.С. Лазер в дерматологии и косметологии. (3-е издание дополненное) 978-5-906099-91-4, 2018.
25. Potekaev N.N., Kuglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. (3rd edition supplemented) 978-5-906099-91-4, 2018. (In Russ.).
26. Шептий О.В., Круглова А.С., Корчажнина Н.Б., Котенко К.В., Яменсков В.В. Механизмы действия различных лазеров и дифференцированные показания к их применению (Обзор литературы. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. С. 156.
27. Shepty O.V., Kuglova L.S., Korzhazhkina N.B., Kotenko K.V., Yamenkov V.V. Mechanisms of action of various lasers and differentiated indications for their use [Literature review. Bulletin of new medical technologies. Electronic publication. 2014. No. 1. P. 156. (In Russ.).
28. Haedersdal M. et al. Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* 2010
29. Bloom B.S., Brauer J.A., Geronemus R.G. Ablative fractional resurfacing in topical drug delivery: an update and outlook. *Dermatol. Surg.* 2013; 39:839–848.
30. Brauer J.A., Krakowski A.C., Bloom B.S. et al. Convergence of anatomy, technology, and therapeutics: a review of laser-assisted drug delivery. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2014; 33:176–181.
31. Mahmoud B.H., Burnett C., Ozog D. Prospective Randomized Controlled Study to Determine the Effect of Topical Application of Botulinum Toxin A for Crow's Feet After Treatment With Ablative Fractional CO₂ Laser. *Dermatol. Surg.* 2015; 41: S75–S81.
32. Shin, M.K., Choi, J.H., Ahn, S.B. Histologic comparison of microscopic treatment zones induced by fractional lasers and radiofrequency. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 16(6), 317–323, 2014.
33. B. S. Bloom, Laser-assisted drug delivery: beyond ablative devices, *British Journal of Dermatology*, Volume 170, Issue 6, 1 June 2014, Pages 1217–1218
34. Bos J.D., Meinardi M.M. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp. Dermatol.* 2000; 9:165–169.
35. Scheuplain R.J., Blank I.H. Permeability of the skin. *Physiol. Rev.* 1971; 51:702–47.
36. Stump O.F., Bedi V.P., Wyatt D. et al. In vivo confocal imaging of epidermal cell migration and dermal changes post nonablative fractional resurfacing: study of the wound healing process with corroborated histopathologic evidence. *J. Biomed. Opt.* 2009; 14:024018.
37. Ahava Muskat, Yana Kost, Eliza Balazic et al. Laser-Assisted Drug Delivery in the Treatment of Scars, Rhytids, and Melasma: A Comprehensive Review of the Literature, *Aesthetic Surgery Journal*, Volume 43, Issue 3, March 2023, Pages NP181–NP198.
38. Waibel J.S., Wulkan A.J., Shumaker P.R. Treatment of hypertrophic scars using laser and laser assisted corticosteroid delivery. *Ibid.* 2013; 45:135–140.
39. Cavalié M., Sillard L., Montaudé H. et al. Treatment of keloids with laser-assisted topical steroid delivery: a retrospective study of 23 cases. *Dermatol. Ther.* 2015; 28:74–78.
40. Rkein A., Ozog D., Waibel J.S. Treatment of atrophic scars with fractionated CO₂ laser facilitating delivery of topically applied poly-L-lactic acid. *Dermatol. Surg.* 2014; 40:624–631.
41. Bachhav Y.G., Heinrich A., Kalia Y.N. Controlled intra- and transdermal protein delivery using a minimally invasive Erbium: YAG fractional laser technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 84:355–364.
42. Machado, B.H.B., Zhang, J., Frame, J. et al. Treatment of Scars with Laser-Assisted Delivery of Growth Factors and Vitamin C: A Comparative, Randomised, Double-blind, Early Clinical Trial. *Aesth Plast Surg* 45, 2363–2374, 2021.
43. Hoon Kwon, H., Yang, S. H., Lee et al. Combination Treatment with Human Adipose Tissue Stem Cell-derived Exosomes and Fractional CO₂ Laser for Acne Scars: A 12-week Prospective, Double-blind, Randomized, Split-face Study. *Acta Dermato-Venereologica*, 100(18), 1–8.
44. Seog Kyun et al. The Efficacy of Autologous Platelet Rich Plasma Combined with Ablative Carbon Dioxide Fractional Resurfacing for Acne Scars: A Simultaneous Split-Face Trial. *Dermatologic Surgery* 37(7): p 931–938, June 28, 2011.
45. Park, J.H., Chun, J.Y., & Lee, J.H. Laser-assisted topical corticosteroid delivery for the treatment of keloids. *Lasers Med Sci* 32, 601–608. 2017.
46. Siddharth Mukherjee, Abhijit Date, Vandana Patravale et al. Clinical Interventions in Aging 1:4, pages 327–348. 2006.
47. Ibrahim, Omer MD; Ionta, Sarah BS et al. Safety of Laser-Assisted Delivery of Topical Poly-L-Lactic Acid in the Treatment of Upper Lip Rhytides: A Prospective, Rater-Blinded Study. *Dermatologic Surgery* 45(7): p 968–974, July 2019.
48. Cassiano, D.P., Espósito, A.C.C., da Silva, C.N. et al. Update on Melasma – Part II: Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)* 12, 1989–2012. 2022.
49. Yan Qu PhD, Fengjuan Wang BS, Junru Liu MS, Xiujuan Xia BS Clinical observation and dermoscopy evaluation of fractional CO₂ laser combined with topical tranexamic acid in melasma treatments *Journal of Cosmetic Dermatology: Volume 20, Issue 4 Pages: 1037–1356 April 2021.*
50. Botsali, A., Esme, P., Erbil, H. et al. Comparison of fractional erbium: YAG laser-assisted tranexamic acid delivery alone and in combination with oral tranexamic acid in melasma. *Lasers Med Sci* 37, 2823–2830. 2022.
51. Laothaworn, V., & Juntongjin, P. Topical 3% tranexamic acid enhances the efficacy of 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 20(6), 320–325. 2018.
52. Hawwam, S.A., Ismail, M., & El-Attar, Y.A. Split-face comparative study between intradermal tranexamic acid injection alone versus intradermal tranexamic acid injection combined with Q-switched Nd: YAG laser in melasma treatment: dermoscopic and clinical evaluation. *Lasers Med Sci* 37, 2193–2201. 2022.
53. Su Jung Park, Jae Wan Park, Seong Jun Seo. Evaluating the tolerance and efficacy of laser-assisted delivery of tranexamic acid, niacinamide, and kojic acid for melasma: A single center, prospective, split-face trial. 2022.
54. Al-Dhalimi, M. A., & Yasser, R.H. Evaluation of the efficacy of Fractional Erbium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser-Assisted Drug Delivery of Kojic Acid in the Treatment of Melasma: A split face, comparative clinical study. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 23(3–4), 65–71, 2021.
55. Mokhtari, F., Bohrami, B., Faghihi, G. et al. Fractional erbium: YAG laser (2940 nm) plus topical hydroquinone compared to intradermal tranexamic acid plus topical hydroquinone for the treatment of refractory melasma: a randomized controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment.* 33(5), 2475–2481. 2022.
56. Badawi AM, Osman MA. Fractional erbium-doped yttrium aluminum garnet laser-assisted drug delivery of hydroquinone in the treatment of melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018 Jan 3;11:13–20
57. Desai S.R., Chan L.C., Handog E., et al. Optimizing melasma management with topical tranexamic acid: An expert consensus. *JDrugs Dermatol* 2023; 22(4): 386–392.

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Шарова Алиса Александровна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, доцент кафедры реконструктивной и пластической хирургии, косметологии и клеточных технологий², научный руководитель³. E-mail: aleca@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8719-8619

Логачева Наталья Сергеевна, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии¹; врач-дерматовенеролог, косметолог³. E-mail: dr.logacheva@gmail.com. ORCID: 0009-0004-0930-1229

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

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

³ООО «Клиника эстетической косметологии и медицины „Чистые пруды“», Москва

Автор для переписки: Шарова Алиса Александровна. E-mail: aleca@mail.ru

Для цитирования: Шарова А.А., Логачева Н.С. Комплексное применение CO₂ лазера и транексамовой кислоты в лечении мелазмы у женщин постменопаузального возраста [обзор литературы]. *Медицинский алфавит.* 2024; (25): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-18-24>

About authors

Sharova Alisa A., DM.Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹, associate professor at Dept of Reconstructive and Plastic Surgery, Cosmetology and Cellular Technologies², scientific supervisor³. E-mail: aleca@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8719-8619

Logacheva Natalia S., applicant at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹; dermatovenereologist, cosmetologist³. E-mail: dr.logacheva@gmail.com. ORCID: 0009-0004-0930-1229

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

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

³Aesthetic medical clinic "Chistye Prudy", Moscow, Russia

Corresponding author: Sharova Alisa A. E-mail: aleca@mail.ru

For citation: Sharova A. A., Logacheva N. S. Complex application of CO₂ laser and tranexamic acid in the treatment of melasma in postmenopausal women [literature review]. *Medical alphabet.* 2024; (25): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-18-24>



Основные представления о патогенезе и терапии склероатрофического лишена вульвы

Д. Ф. Порсохонова¹, А. И. Якубович², Н. Н. Илсова¹

¹«Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и косметологии» Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск

РЕЗЮМЕ

В статье описаны основные звенья этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения склероатрофического лишена (САЛ), и, в частности, САЛ вульвы. Приведены основные этиопатогенетические концепции возникновения САЛ, представлены существующие современные методы терапии САЛ, среди которых приоритет отдается малоинвазивным методам лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: склероатрофический лишень вульвы, этиопатогенез, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Basic concepts about pathogenesis and therapy of vulvar lichen sclerosus

D. F. Porsokhonova¹, A. I. Yakubovich², N. N. Ilesova¹

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Cosmetology, Uzbekistan, Tashkent

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

SUMMARY

The article describes the main links in the etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of lichen sclerosus, and in particular vulvar lichen sclerosus (VLS). The main etiopathogenetic concepts of the occurrence of VLS are presented, existing modern methods of treatment for VLS are presented, among which priority is given to minimally invasive treatment methods.

KEYWORDS: vulvar lichen sclerosus, etiopathogenesis, treatment.

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

Изучение патологии вульвы находится на стыке современной дерматологии, гинекологии и онкологии. Склероатрофический лишень (САЛ) является относительно редким хроническим дистрофическим заболеванием кожи и слизистых, которое характеризуется периодами обострений и ремиссий [1]. Данный дерматоз имеет как генитальные, так и экстрагенитальные проявления. У части больных он может протекать изолированно, поражая только гениталии, либо сочетая в себе и те, и другие проявления. Склероатрофический лишень имеет ряд синонимов. Впервые это заболевание было описано в 1875 году как «сосудистая дегенерация вульвы, которая приводит к сужению преддверия влагалища» [2]. Помимо этого, заболевание известно, как: каплевидная морфья, белый лишай Цумбуша, болезнь белых пятен, лишеноидная склеродермия, атрофическая точечная лейкодерма, крауроз вульвы. Единой классификации САЛ нет. В настоящее время САЛ рассматривается в разделе «Локализованная склеродермия», шифр которого по МКБ10 – L94.0 [1].

Склероатрофический лишень изучается на протяжении многих лет, но по-прежнему вопросы этиологии и патогенеза остаются открытыми. В последние годы отмечается тенденция к омоложению дерматоза, в связи с ростом числа пациенток детского и юношеского возраста, с более

агрессивным течением, а также в связи со склонностью к образованию рубцовых атрофий и увеличением площади пораженного процесса [3].

Распространенность САЛ у женщин составляет 1,7%, а у девочек – 0,1%, однако, эти цифры не вполне соответствуют реальной картине распространенности, поскольку регистрация заболевания разрознена между смежными специалистами, а также в связи с низкой обращаемостью женщин. Заболевание чаще встречается у женщин, по сравнению с мужчинами, а распространенность САЛ колеблется от 1:300 до 1:1000 женщин [4].

Дерматозы, возникающие в аногенитальной области у женщин, в настоящее время находятся в сфере компетенции дерматологов и гинекологов. Согласно данным узбекских исследователей отмечено позднее обращение за медицинской помощью среди значительной части обследованных (50%), что отчасти обусловлено чувством стеснения в связи с интимным характером заболевания (66%), а также пренебрежительным отношением к данной патологии (47%) [5]. В большинстве случаев женщины с САЛ обращаются к гинекологам, где им традиционно устанавливается диагноз лейкоплакии, поскольку визуально обращает на себя внимание гипо- и депигментация, которая может быть также проявлением как кандидоза

кожи и слизистых или витилиго, так и плоскоклеточной карциномой [6]. В таких случаях с целью дифференциальной диагностики в обязательном порядке требуется проведение гистоморфологических исследований.

Одной из ведущих этиологических теорий развития САЛ выступает аутоиммунная. На это указывает частое сочетание САЛ с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как, аутоиммунный тиреоидит, витилиго, аутоиммунный гастрит, алопеции и системная красная волчанка [7]. При обследовании женщин, страдающих САЛ, было установлено, что 10,5 % из них имели витилиго и 2,6 % имели очаговую алопецию. Следовательно, распространенность аутоиммунных заболеваний среди женщин с САЛ выше, чем в общей популяции [8].

Согласно гипотезе метаболической дистрофии, истончение эпидермиса происходит из-за избытка хелонов, которые являются ингибиторами митоза, в результате чего замедляется деление эпителиоцитов [7].

Согласно эндокринной теории, которой придерживались многие исследователи, развитие САЛ происходит из-за дефицита эстрогенов, но также отмечается, что это мнение является ошибочным, так как подобный процесс развивался бы у всех женщин, как следствие менопаузальных изменений слизистой уrogenитального тракта [3]. У пациенток с САЛ наблюдается дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, в результате дисбаланса гормонов происходит менструальная дисфункция, а в период у женщин менопаузы, САЛ приобретает упорно-рецидивирующий характер [9].

Имеется несколько сообщений о положительном влиянии беременности и полового созревания на САЛ. Клинический опыт также показывает, что течение САЛ иногда улучшается, как и в период полового созревания, так и во время беременности, и заболевание не требует лечения. Описаны случаи, когда беременность усугубляет процесс дистрофии вульвы и влагалища и даже ускоряет развитие VIN, также эпизоды, когда САЛ после беременности возникал на месте стрий и акушерских рубцов [8].

Согласно инфекционной теории в развитии САЛ, в первую очередь, важную роль играет бактерия *Borrelia burgdorferi*, но истинным патогенным возбудителем, приводящим к развитию заболевания, не является. Установлено также, что наиболее часто встречающимися возбудителями, ассоциированными с дистрофическими заболеваниями вульвы (ДЗВ), были *Ureaplasma urealyticum* (33 %), ВПЧ 16/18 типа (24 %), *Candida albicans* (61 %), *Gardnerella vaginalis* (28 %) и *Staphylococcus epidermidis* (44 %), что может указывать как на их пусковую, так и на отягощающую роль в происхождении дистрофии [1].

САЛ может возникать в результате постоянных травматических факторов, таких как: мастурбации, тесное белье, глистные инвазии, аллергические реакции, вследствие которых происходят постоянные расчесы [7]. В подобных случаях следует проводить тщательную дифференциальную диагностику с простым лишаем вульвы, красным плоским лишаем и контактным дерматитом.

Существует также генетическая теория возникновения САЛ вульвы. Согласно этой теории, были описаны случаи развития дерматоза в поколении мать-дочь или у девочек-близнецов [1].

Согласно иммуногенетической теории возникновения заболевания при САЛ имеется связь с антигенами второго класса HLA-системы, которые являются критическими регуляторами гуморального иммунитета. Многие исследования подтверждают наличие HLA-DQ7 у 50 % взрослых женщин с САЛ и 66 % девочек препубертатного возраста, что несомненно говорит о том, что этот антиген играет немаловажную роль в предрасположенности к данному заболеванию [10].

Окислительный стресс создает благоприятную микросреду для аутоиммунитета и канцерогенеза. Циркулирующие аутоантитела IgG против белка внеклеточного матрикса 1 и гемидесмосомы могут способствовать прогрессированию САЛ вульвы или просто представлять собой эпифеномен [11]. Основываясь на современных знаниях, можно предположить, что различные, гетерогенные факторы окружающей среды, действующие на генетическом фоне, запускают аутоиммунный ответ Th-1, который приводит к хроническому воспалительному процессу. Это, в свою очередь, может определять повреждение как тканей, так и микрососудов, а также приводить к активации сигнальных путей, участвующих в метаболизме фибробластов и коллагена [12].

Изменение экспрессии компонентов зоны базальной мембраны при САЛ исследовали с помощью иммуногистохимического окрашивания биоптатов. Использовали моноклональные антитела и поликлональные сыворотки, направленные против белков полудесмосом, якорных фибрилл, люцидной пластинки, плотной пластинки и коллагенов зоны базальной мембраны. Характерные гистологические изменения в дермо-эпидермальном соединении отражались в широко распространенных изменениях экспрессии антигена в базальной мембране эпидермиса и папиллярной дерме. Экспрессия белков, составляющих структурный каркас (коллаген IV и VII), была увеличена при САЛ [13].

В литературе приводятся сведения о снижении ионов нитрита, которые влекут за собой изменения на уровне клеточных мембран и приводят к нарушению компенсаторно-приспособительных реакций организма. В некоторых источниках пусковым механизмом развития САЛ явились случаи радиоактивного облучения, переохлаждения, вирусных и бактериальных инфекций [14].

Несмотря на обилие гипотез и этиологических факторов развития САЛ, клиническая картина заболевания часто укладывается в классические признаки, а установление диагноза производится на основании клинико-анамнестических данных. Однако, не всегда принимаются во внимание те или иные признаки, которые могут указывать на этиологический фактор в каждом конкретном случае. С этой целью специалистами в данной области предпринята попытка подробного изучения анамнестических, социально-бытовых и медицинских особенностей, которые могли повлиять на развитие САЛ [5]. Дополнительными методами диагностики, позволяющими уточнить этиологический компонент заболевания, являются морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование, дерматоскопия, микроскопическое и ПЦР исследование мазков и соскобов со слизистой уrogenитального тракта [1].

Клиническая картина САЛ, как правило, включает в себя упорный зуд, усиливающийся преимущественно в ночное время, белесоватые склероатрофические пятна, иногда

по периферии пятен имеются синюшность в виде ободка, телеангиоэктазии и эксфолиации. По некоторым исследованиям, до 98 % пациентов жаловались в основном на зуд, при этом, выраженность клинических проявлений не всегда зависела от возраста и давности заболевания [15]. Кожа становилась тонкой, атрофичной, гладкой и блестящей, иногда напоминающей вид папирусной бумаги. При распространенном процессе экстрагенитальные очаги могли локализоваться на теле в области груди, шеи, живота, туловища, часто на соприкасающихся поверхностях и субъективно никак не беспокоить [9]. Осложнениями генитального САЛ могут быть склерозирование и сужение входа во влагалище, резорбция клитора и малых половых губ, боли при акте дефекации и мочеиспускании, развитие дисплазии с озлокачиванием, которое встречается по разным данным от 4 до 49 % [1]. В некоторых источниках описаны случаи САЛ, которые вызывают обструктивную задержку мочи и пиоколюпос. В таких случаях, возникала задержка мочи, а при введении постоянного катетера отмечались серьезные анатомические деформации и рубцевание вульвы со сращением больших половых губ по средней линии, стенозом входа во влагалище и раздражением кожи и слизистой [16].

Лечение САЛ представляет определенные сложности в связи с упорством данного заболевания к терапии и склонностью к рецидивам. Проблема усугубляется тенденцией пациентов к самолечению и избеганию посещений специалистов. Обращает на себя внимания определенная пассивность пациентов и склонность скрывать заболевание от родственников, что формирует низкую приверженность к терапии, зачастую способствуя переходу процесса в необратимый.

Традиционное лечение САЛ на современном этапе включает использование высокоактивных кортикостероидных мазей, ингибиторов кальциневрина, эмоленов, фотодинамической терапии, rpr-терапии; внутрь: ферментные препараты, препараты, улучшающие кровообращение, аминоксинолоновые, препараты, улучшающие реологию крови, витаминотерапия, эстрогены и др. [9]. Однако, существует мнение, что указанные методы лечения являются малоэффективными, так как не являются патогенетическими [17]. Они направлены лишь на устранение симптомов и приносят временное облегчение. В связи с наличием побочных эффектов, таких как, атрофия кожи и развитие других побочных эффектов от постоянного применения кортикостероидных мазей, многие методы не приемлемы для постоянного использования [17]. Тем не менее по многочисленным исследованиям, основой поддерживающей терапии САЛ остаются сильнодействующие топические кортикостероиды. Несмотря на отсутствие доказательств в поддержку использования одного конкретного кортикостероида над другим, предпочтительным препаратом стал клобетазола пропионат 0,05 %. Было успешно использовано несколько различных режимов дозирования, и ни один из них не оказался более эффективным, чем другой. Один из подходов заключается в нанесении клобетазола на пораженные участки два раза в день в течение 1 месяца, затем один раз в день перед сном в течение 2 месяцев, а далее два раза в неделю в течение 3 месяцев или по мере необходимости. Другой подход заключается в применении клобетазола два раза в день в течение 1 месяца, затем один раз в день перед сном в течение 2 месяцев с последующим применением кортикостероидов средней активности в течение нескольких

месяцев с возможным снижением дозы до кортикостероидов низкой активности для длительного применения. Независимо от дозировки, использование топических кортикостероидов может существенно улучшить состояние САЛ вульвы у детей и взрослых с точки зрения, как симптоматического облегчения, так и клинической и гистологической регрессии. При генитальном САЛ мази предпочтительнее кремов, поскольку они с меньшей вероятностью вызывают раздражающий контактный дерматит.

Мазь с триамцинолоном для местного применения является эффективным средством лечения САЛ, основанным на значительном снижении количества баллов по шкале симптомов у пациентов. Неотъемлемые риски при длительном применении сильнодействующих кортикостероидов должны побудить всех практикующих врачей рассматривать мазь с триамцинолоном, как более безопасное долгосрочное лечение пациентов с САЛ [18]. Однако, следует помнить, что любые кортикостероиды, применяемые в течение длительного периода способны приводить к атрофии кожи и слизистых, что может усугубить процесс дистрофии вульвы. Аналогично, изолированное применение топических стероидов без устранения этиопатогенетического фактора будет приносить только временный эффект.

Для пациентов, не реагирующих на местные кортикостероиды или у которых развивается контактный дерматит, существует ряд альтернативных вариантов лечения, которые можно рассмотреть. Другие местные методы лечения САЛ включают ингибиторы кальциневрина (такролимус и пимекролимус), ретиноиды (третинин) и аналоги витамина D3 (кальцитриол). Наружный тестостерон, ранее являвшийся излюбленным средством лечения САЛ, в настоящее время не используется из-за его недостаточной эффективности, а также из-за вирилизующих побочных эффектов у женщин (акне, гирсутизм, клиторомегалия и нарушения менструального цикла). Внутриочаговые инъекции кортикостероидов, таких как триамцинолон, могут быть полезны при резистентном течении заболевания. Пероральные препараты, доказавшие некоторый успех, включают противомаларийные препараты (хлорохин и гидроксихлорохин), ретиноиды (ацитретин), циклоспорин и парааминобензоат калия.

Фототерапия низкими дозами лучей UVA1 и фотодинамическая терапия 5-аминолевулиновой кислотой показали эффективность в лечении экстрагенитального САЛ. Для облегчения зуда дополнительно использовались местные или пероральные антигистаминные препараты, или и то, и другое одновременно, при этом седативные антигистаминные препараты перед сном были предпочтительны для предотвращения ночного зуда. Жжение и болезненность также возникали в ответ на местное применение лидокаина или низких доз трициклических антидепрессантов, таких как amitriptilin [19].

Существуют также хирургические методы лечения САЛ, к которым относятся: криодеструкция, хирургическая эксцизия очагов поражения, лазерная вапоризация и другие. Но, по мнению Н. А. Арутюнян после хирургических методов лечения рецидивов возникает больше, что заставляет специалистов изыскивать новые методы лечения, улучшать и совершенствовать уже имеющиеся [20]. При наличии небольших участков патологического процесса, и сильно выраженных клинических симптомов возможно применение такого метода, как криодеструкция, контактным или аэрозольным методом.

При этом, в связи с развивающимся после процедуры выраженным отеком необходимо использовать уретральный катетер в течение нескольких дней. Однако при этом методе лечения невозможно контролировать глубину деструкции, что делает ограничительным его применение [21]. Одним из радикальных методов лечения является хирургическая эксцизия очагов поражения с захватом 3 мм окружающей здоровой ткани, с последующей реконструкцией. Также проводится лимфаденэктомия регионарных сторожевых лимфатических узлов. Но этот метод имеет множество недостатков, одним из которых является анатомическая деформация, обнажение уретрального отверстия, сужение входа во влагалище и частые рецидивы [22].

Одним из эффективных методов лечения САЛ является использование высокоинтенсивной фотодинамической терапии (ФДТ) с местным аппликационным применением фотосенсибилизатора или его внутривенное введение. Пациенткам после обработки половых органов, наносится аппликационный фотосенсибилизатор, затем через 20 минут удаляется с помощью 0,05 % водного раствора хлоргексидина биглюконата. После чего, проводят лазерное воздействие 1–2 полей диаметром не более 5 см. Лазерное облучение вызывает селективное повреждение в зоне поражения слизистой с минимальными рубцовыми изменениями. Результатом этого служит улучшение состояния кожи, утолщение и увлажнение слизистой, отсутствие зуда, длительная ремиссия. Через 1 месяц после лечения положительный эффект от лазерного воздействия отмечался у 60 % пациенток, а именно: эпителизация и заживление трещин и эрозий, восстановление толщины эпителия, изменение окраски кожи на более розовый оттенок. Цель ФДТ – деструкция очагов клеточной атипии, снижение вероятности злокачественного роста. Однако, данный метод сопровождается длительным периодом реабилитации, в течение которого пациенток долгое время беспокоят болезненность и отечность. А по некоторым данным имеется высокий процент рецидивов и склероза [20].

В связи с этим, возникает необходимость разработки новых щадящих методов лечения САЛ. В 2014 году итальянские ученые опубликовали статью о применении мезенхимальных стволовых клеток в лечении САЛ, и в течение двух лет наблюдали за этими пациентками. Был отмечен стойкий положительный эффект от лечения, отсутствовали случаи рецидивов, исчезли зуд, жжение и сухость, улучшились показатели микроциркуляции, а кожа приобрела более розовый оттенок [23]. Кроме того, было изучено влияние аутолипофилинга на состояние микроциркуляции вульвы у пациенток со САЛ вульвы в постменопаузальном периоде. Пациенткам была произведена процедура аутолипофилинга в очаги поражения. Состояние кровообращения вульвы оценивали методом доплеровской флоуметрии с помощью аппарата «ЛАКК». Состояние микроциркуляции оценивалось до лечения, через три и шесть месяцев после лечения. В основной группе, по сравнению с контрольной группой было значительное улучшение показателей микроциркуляции, снижение нейрогенной активности, повышение миогенной активности и снижение периферического шунтирования. После процедуры аутолипофилинга все пациентки отметили снижение генитоуринарного синдрома. Через три месяца у пациенток наблюдалось улучшение состояния кожи, изменение её окраски, улучшение слизистой больших и малых половых губ, за счет ее увлажнения и утолщения [24].

Желание специалистов и пациентов достигнуть положительный эффект от лечения, добиться длительной ремиссии приводит к изобретению новых, более усовершенствованных методов лечения с применением лазерных технологий. В литературе описаны методы лечения поздних форм САЛ с выраженными гистологическими изменениями фракционным лазерным воздействием. Фракционные CO₂-лучи формируют лазерный луч, который в последующем делится на множество мелких микролучей. Воздействуя на кожу и слизистую, микролучи избирательно влияют на патологические участки, образуя микроабляционные колонны. Метод основан на абляционном режиме, который разрушает целостность слизистой вульвы. При поглощении лазерного излучения тканями происходит их нагревание до высоких температур, испарение межтканевой и внутриклеточной жидкости, коагуляция клеточных структур, формируется зона коагуляционного некроза. Микролучи, воздействуя на кожу и слизистые, стимулируют выработку нового коллагена, что приводит к активному восстановлению и омоложению тканей [3]. Однако существует мнение, что данный метод считается достаточно травмоопасным, часто происходят рецидивы, возможны осложнения во время проведения процедуры, выраженный термический эффект, а также длительный период реабилитации, что делает его ограниченно приемлемым для целого ряда случаев САЛ [21].

В литературе также описаны случаи лечения САЛ вульвы с использованием лазерного оборудования компании «Asclepion» модель DERMOBLATE MCL 31. Этот аппарат, имея свои технические особенности, также работает только в абляционном фракционном режиме. Недостатками этого метода является его высокая стоимость и недостаточная эффективность. Отсутствие плоскостного режима не позволяет говорить о полном удалении измененных очагов, что является обязательным условием излечения [21].

Имеется также способ лечения САЛ, который включает в себя абляционный и неабляционный режимы, зависящие от стадии процесса и клинической картины. Этот способ описывает применение комбинированного воздействия эрбиевого (Er: YAG) лазера. Преимуществом этого вида лазера является прямоугольный импульс, способный изменять геометрию. Результатом этого метода лечения является активация регенеративных процессов и восстановление архитектоники поверхностных и глубоких слоев вульвы. Эффективность этого метода лечения заключается в том, что происходит удаление патологически измененных участков вульвы, воздействие энергии лазера на глубоко лежащие ткани, для усиления регенеративных процессов в них. Чаще всего, при САЛ состояние слизистой не позволяет сразу применять абляционные методы. Перед абляцией необходимо сделать подготовку кожи и слизистой области гениталий. Для этого применяется методика фототермической реконструкции ткани – методика SMOOTH – INTIMALASE. Этот метод включает в себя несколько этапов. Первым этапом производят обработку наружных половых органов, с последующей обработкой самой кожи в технологии SMOOTH манипулой PSO3. При этом происходит этапная передача тепла по технологии SMOOTH обеспечивающая повышение температуры в поверхностном слое слизистой до 60–63 градусов, при этом происходит термодиффузия на глубину до 5–6 мм. Эффект фототермической реконструкции тканей в результате такого

способа передачи энергии наблюдается на глубине до 10 мм [25]. Существует также режим абляционного фракционного воздействия, с использованием фракционной манипулы FSO1. Глубина этого метода выбирается в зависимости от клинической картины и длительности процесса. В результате этого метода образуются микротравмы, которые в последующем стимулируют образование нового коллагена, неоваскуляризация, происходит активация местного иммунитета через асептическое воспаление. Таким образом, фракционное сверление или фракционный дреллинг, как методика, позволяет усилить реорганизационные процессы в подслизистом слое.

Для стимуляции восстановительных процессов может быть применена также хорошо зарекомендовавшая себя в других сферах медицины, инновационная методика плазматерапии (Platelet Rich Plasma – PRP), предполагающая введение обогащенной тромбоцитами плазмы пациента. Аутологичная плазма крови, которая богата тромбоцитами, ускоряет естественные механизмы регенерации благодаря факторам роста, которые содержатся в тромбоцитах, стимулируют фибробласты к производству коллагена, гиалуроновой кислоты и эластина. Данная методика с хорошим эффектом используется нами в составе комплексной терапии на финальном этапе реабилитации.

Существуют современные рекомендации по лечению вульводинии, но эти методы не описаны должным образом. Несмотря на то, что существует множество интервенционных методов лечения и их использование растет, существует также неопределенность и разногласия по поводу их эффективности. Для уменьшения болей и для улучшения сексуальной функции у женщин с вульводинией имеются убедительные доказательства того, что вульвэктомия была эффективной, но не во всех случаях [26].

В литературе описаны единичные случаи тяжело протекавшего САЛ вульвы, резистентного к традиционному лечению, при которых была проведена биологическая терапия в виде подкожного введения селективного иммунодепрессанта адалимумаба. У одной пациентки наблюдалось умеренное клиническое улучшение без значительного улучшения показателей качества жизни. Вторая пациентка отметила значительное улучшение как клинических показателей, так и показателей качества жизни. Обе пациентки достигли оптимального состояния при поддерживающей дозе препарата 40 мг подкожно еженедельно [27]. В связи с чем использование селективных ингибиторов ФНО-α при САЛ требует дальнейшего изучения.

В целом, анализ проблемы показывает необходимость совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий у пациенток с генитальным склеротрофическим лихеном. Необходим учет сопутствующих инфекций урогенитального тракта, которые могут оказаться как триггерами, так и факторами, осложняющими течение. Актуальным остается поиск маркеров аутоиммунизации и прогностических критериев неблагоприятного течения заболевания; уточнение роли гормональных нарушений, а также личностно-психологических особенностей пациенток с САЛ.

В реабилитационном периоде следует активно внедрять использование эмолиентов и смягчающих гигиенических средств, при этом следует избегать использования сильнодействующих моющих средств; ношения давящей одежды

в ночное время суток, аллергизирующих прокладок, а также использовать специальные лубрикатеры во время полового акта. Пациенток следует поощрять к ежемесячному самообследованию интимных зон на наличие подозрительных изменений кожи и слизистой, которые могут свидетельствовать о возникновении злокачественных новообразований [19]. Учитывая психологический дискомфорт и беспокойства, связанные с описываемым состоянием, вероятны хронический стресс и снижение настроения, в связи с чем следует решать вопросы, связанные с субъективными беспокойствами, сексуальной дисфункцией и снижением качества жизни. Некоторым пациенткам могут быть полезны группы поддержки, сексуальные и психологические консультации. Во всех случаях рекомендуется длительное наблюдение у смежных специалистов [19].

Таким образом, в связи с многообразием возможных пусковых механизмов развития САЛ, подход к диагностике и лечению таких пациенток должен быть персонализирован, а ресурс лечебных мероприятий должен быть вариативен и рассчитан на различные стадии заболевания и приверженность их к терапии. В связи с этим, нами проводятся разработки в направлении изучения причин и ведущих механизмов развития заболевания в каждом конкретном случае, а также поиск малоинвазивных органосохраняющих методов лечения САЛ, таких как лазеротерапия, липофилинг, плазматерапия, направленных не только на восстановление и сохранение тканей вульвы, но и предотвращение рецидивов, озлокачествления и улучшение качества жизни пациенток.

Список литературы / References

1. Заронченцева Н.В. / Склеротрофический лихен вульвы: современный взгляд на проблему / Н.В. Заронченцева, А.К. Джиджихия // Российский вестник акушера-гинеколога – 2018. – № 6. С. 41–50.
2. Zaronchentsava N. V. / Vulvar lichen sclerosis: a modern view of the problem / N. V. Zaronchentsava, L. K. Dzidzhikhiya // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist – 2018. – No. 6. P. 41–50. (In Russ.).
3. Уфимцева М.А., Ефимова М.С., Вишневецкая И.Ф. / Склеротрофический лихен (крауроз вульвы) как междисциплинарная проблема // Издательство «Династия», Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2019. – том 18. – № 6, с. 108–112.
4. Ufimtseva M. A., Efimova M. S., Vishnevskaya I. F. / Vulvar lichen sclerosis (vulvar kraurosis) as an interdisciplinary problem // Dynasty Publishing House, Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology – 2019. – Vol. 18. – No. 6, pp. 108–112. (In Russ.).
5. Суркичин С.И., Круглова Л.С., Аполихина И.А. / Фотодинамическая терапия в лечении склеротрофического лихена вульвы. Физиотерапевт, 2023. № 5 (161). С. 16–26.
6. Surkichin S. I., Kruglova L. S., Apolikhina I. A. / Photodynamic therapy in the treatment of sclerotic lichen of the vulva. Physiotherapist, 2023. No. 5 (161). P. 16–26. (In Russ.).
7. Goldstein A. T. / A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosis. / Goldstein A. T., et al / J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Jun; 64 (6). – P. 99–104.
8. Порсоханова Д.Ф. / Неблагоприятные особенности пациенток с доброкачественными дистрофическими заболеваниями вульвы / Д.Ф. Порсоханова, А.И. Якубович, С.Н. Разматумлаева, М.А. Росстальная, А.Н. Калыгин // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2022. – Том 14, № 1, Часть 2. С. 323–335. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-323-335.
9. Porsokhonova D. F. / Unfavorable features of patients with benign dystrophic diseases of the vulva / D. F. Porsokhonova, A. I. Yakubovich, S. N. Rakhmatullaeva, M. L. Rostalnaya, A. N. Kalyagin // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2022. – Vol. 14, No. 1, Part 2, P. 323–335. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-323-335.
10. Кузьменко-Москвина Ю.А. / Вульварный склеротрофический лихен: терминология и клинико-морфологическая характеристика ассоциированных облигатных предраковых поражений вульвы / Ю.А. Кузьменко-Москвина, Т.А. Бич // Евразийский онкологический журнал. – 2019. – том 7. – № 2. С. 238–250.
11. Kuzmenko-Moskvina Yu. A. / Vulvar sclerotic lichen: terminology and clinical and morphological characteristics of associated obligate precancerous lesions of the vulva / Yu. A. Kuzmenko-Moskvina, T. A. Beach // Eurasian Journal of Oncology. – 2019. – Vol. 7. – No. 2. P. 238–250.
12. Честнова Т.Е., Андреева Н.А., Науменко Е.И. / Склеротрофический лихен вульвы у девочек Республики Мордовия. Распространенность, Этиопатогенез. Клинические проявления // Научный альманах 2016 N1–2(15). С. 425–430.
13. Chestnova T. E., Andreeva N. A., Naumenko E. I. / Sclerotic lichen of the vulva in girls of the Republic of Mordovia. Prevalence, Etiopathogenesis. Clinical manifestations // Scientific almanac 2016 N1–2(15). P. 425–430. (In Russ.).
14. Хрянин А.А. / Склеротрофический лихен: современные представления и гипотезы / А.А. Хрянин, А.В. Соколовская, В.К. Боcharova // Гинекология. 2022; 24 (3): С. 212–218. DOI: https://doi.org/10.26442/20795696.2022.3.201694
15. Khryanin A. A. / Sclerotic lichen: modern concepts and hypotheses / A. A. Khryanin, A. V. Sokolovskaya, V. K. Bocharova // Gynecology. 2022; 24 (3): P. 212–218. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.26442/20795696.2022.3.201694
16. Потеев Н.С. / Полиморфный вариант склеротрофического лихена / Н.С. Потеев, Л.Р. Плиева, Н.П. Теплюк, Ю.Ю. Сергеев // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 2. – С. 35–40.
17. Potekov N. S. / Polymorphic variant of lichen sclerosis / N. S. Potekov, L. R. Plieva, N. P. Teplyuk, Yu. Yu. Sergeev // Clinical dermatology and venereology. – 2014. – No. 2. – P. 35–40. (In Russ.).
18. Davis A. / Lichen Sclerosis: An autoimmune pathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets / Davis A. / Tran, Xiaohui Tan, Charles J. Macri // International Journal of Biological Sciences 2019; 15(7): 1429–1439. doi:10.7150/ijbs.34613.

11. De Luca D.A. / Lichen sclerosis: The 2023 update / D.A. De Luca, C. Papara, R. Ludwig // *Frontiers in Medicine*. 16 February 2023. DOI:10.3389/fmed.2023.1106318
12. Corazza M. / Vulvar Lichen Sclerosis from Pathophysiology to Therapeutic Approaches: Evidence and Prospects / M. Corazza, N. Schettini, A. Borghi // *Medicine, Biology*. Published 1 August 2021. DOI:10.3390/medbiol.2021.1106318
13. Marren P. / The basement membrane zone in lichen sclerosis: An immunohistological study. / P. Marren, D. Dean, M. Charnock et al. // *Br J. Dermatol.* – 1997. – Vol. 136. – P. 508–514. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.6061582.x>
14. Лапочкина Н.П. / Влияние аутолипофильного на микроциркуляцию вульвы при склеротрофическом лихене у женщин в менопаузальном периоде / Н.П. Лапочкина, С.Н. Гашимова, С.Н. Воронов // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2020. Т. 25. – № 2. С. 67–68. Lapotchkina N.P. / The effect of autolipofilling on vulvar microcirculation in lichen sclerosis in menopausal women / N.P. Lapotchkina, S.N. Gashimova, S.N. Voronov // *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. – 2020. Vol. 25. – No. 2. P. 67–68. [In Russ.].
15. Virgili A. / Prospective clinical and epidemiologic study of vulvar lichen sclerosis: analysis of prevalence and severity of clinical features, together with historical and demographic associations / A. Virgili, A. Borghi, G. Toni, S. Minghetti, M. Corazza // *Dermatology*. 2014. – Vol. 228. – N2. – P. 145–151. DOI: 10.1159/000356163
16. Van M. / Lichen sclerosis causing obstructive urinary retention and pyocolpos: A case report / M. Van, G. Davis // *J Case Rep Images Obstet Gynecol* 2021;7. doi: 10.5348/100086208MV2021CR
17. Архипова В.И. / Применение регенеративных клеток жировой ткани при консервативном лечении склеротрофического лихена вульвы / В.И. Архипова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, А.С. Самойлов // *Естественные и технические науки* № 7. – июль – 2021 г. С. 35–40. Arkhipova V.I. / Use of regenerative cells of adipose tissue in conservative treatment of sclerodermatrophic lichen of the vulva / V.I. Arkhipova, T.A. Astrelina, I.V. Kobzeva, A.S. Samoilov // *Natural and technical sciences* No. 7. – July – 2021. P. 35–40. [In Russ.].
18. Lifts-Podorzhansky Y.M. / Role of vulvar care guidelines in the initial management of vulvar complaints / Y.M. Lifts-Podorzhansky, Y. Podorozhansky, S. Hoffstetter et al. // *J. Low Genit Tract Dis* 2012 Apr; 16 (2): 88–91. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31820a3b6f
19. Meffert J.J. / Lichen sclerosis // J.J. Meffert, B.M. Davis, R.E. Grimwood // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995. V. 32, N3. P. 393–416.
20. Арутюнян Н.А. / Фотодинамическая терапия при дистрофических заболеваниях вульвы / Н.А. Арутюнян, С.Н. Касалов, В.Ф. Хмелевская, А.И. Алехин // *Радиация и риск*. 2022. Том 31. № 3. С. 121–130. Arutyunyan N.A. / Photodynamic therapy for dystrophic diseases of the vulva / N.A. Arutyunyan, S.N. Katsalov, V.F. Khmelevskaya, A.I. Alekhine // *Radiation and Risk*. 2022. Vol. 31. No. 3. P. 121–130. [In Russ.].
21. Мамлеева Г.И. / Способ лечения крауроза и лейкоплакии вульвы у женщин / Г.И. Мамлеева, Е.Я. Сергеева, Л.Б. Спокойный, Е.А. Попов // *VIZINTIN Z. and el. Novel minimally invasive Er: YAG laser treatment in gynecology*. J. LAHA 2012. – Vol. N1 p.46–58. Mamleeva G.I. / Method of treatment of kraurosis and leukoplakia of the vulva in women / G.I. Mamleeva, E. Ya. Sergeeva, L.B. Spokoyny, E.A. Popov // *VIZINTIN Z. and el. Novel minimally invasive Er: YAG laser treatment in gynecology*. J. LAHA 2012. – Vol. N1 p.46–58.
22. Васильевская Е.А. / Современные методы лечения базально-клеточного рака кожи / Е.А. Васильевская, К.А. Варданын, Э.М. Дзыбова // *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; 14(3):411. DOI: 10.17116/klinderma20151434-11 Vasilevskaya E.A. / Modern methods of treatment of basal cell skin cancer / E.A. Vasilevskaya, K.L. Vardanyan, E.M. Dzybova // *Clinical dermatology and venereology*. 2015; 14(3):411. [In Russ.]. DOI: 10.17116/klinderma20151434-11
23. Giuseppina O.M. / The Use of Human Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Physiological and Pathological Vulvar Dystrophies / O.M. Giuseppina, S. Carella, S. Ceccarelli, C. Marchese, N. Scuderi // *Stem Cells Int*. 2016.
24. Лапочкина Н.П. / Дифференцированный подход в лечении склеротрофического лихена вульвы у женщин в постменопаузальном периоде / Н.П. Лапочкина, С.Н. Гашимова // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2021. Т. 26. – № 3. С. 46–56. Lapotchkina N.P. / Differentiated approach to the treatment of sclerodermatrophic lichen of the vulva in postmenopausal women / N.P. Lapotchkina, S.N. Gashimova // *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. – 2021. Vol. 26. – No. 3. P. 46–56. [In Russ.].
25. Безменко А.А. / Способ лечения крауроза и лейкоплакии вульвы у женщин / В.И. Архипова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, А.С. Самойлов // *Естественные и технические науки* № 7. – июль – 2021 г. С. 35–40. Arkhipova V.I. / Use of regenerative cells of adipose tissue in conservative treatment of sclerodermatrophic lichen of the vulva / V.I. Arkhipova, T.A. Astrelina, I.V. Kobzeva, A.S. Samoilov // *Natural and technical sciences* No. 7. – July – 2021. P. 35–40. [In Russ.].
26. Andrews J.C. / Vulvodynia interventions – systematic review and evidence grading. // *Obstet Gynecol. Surv.* – 2011. – Vol. May 66 (5). – P. 299–315. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3182277fb7
27. Manuelpillai N. / Management of severe vulvar lichen sclerosis with adalimumab / N. Manuelpillai, H. Saunders, E. Veysey // *Australian Journal of Dermatology*. 9 March 2022. DOI:10.1111/ajd.13814

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Порсохонова Деля Фозиловна, д.м.н., старший научный сотрудник, зав. научной лабораторией по изучению проблем ИППП и Репродуктивных нарушений¹. E-mail: delya.porsokhonova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1566-5964

Якубович Андрей Игоревич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии². E-mail: divanand@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0171-9215

Илесова Нуржанар Нургалиевна, базовый докторант¹. E-mail: nur_janar95@mail.ru. ORCID: 0009-0004-6283-5633

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и косметологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск

Автор для переписки: Порсохонова Деля Фозиловна.
E-mail: delya.porsokhonova@mail.ru

About authors

Porsokhonova Delya F., DM Sci (habil.), senior researcher, head of the Scientific Laboratory for the Study of STIs and Reproductive Disorders¹. E-mail: delya.porsokhonova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1566-5964

Yakubovich Andrey I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology². E-mail: divanand@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0171-9215

Ilesova Nurjanar N., basic doctoral student¹. E-mail: nur_janar95@mail.ru. ORCID: 0009-0004-6283-5633

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Cosmetology, Uzbekistan, Tashkent

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Corresponding author: Porsokhonova Delya F. E-mail: delya.porsokhonova@mail.ru

Для цитирования: Порсохонова Д.Ф., Якубович А.И., Илесова Н.Н. Основные представления о патогенезе и терапии склеротрофического лихена вульвы. Медицинский алфавит. 2024; (25): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-25-30>

For citation: Porsokhonova D.F., Yakubovich A.I., Ilesova N.N. Basic concepts about pathogenesis and therapy of vulvar lichen sclerosis. Medical alphabet. 2024; (25): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-25-30>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-25-30-33

Буллезный пемфигоид. Новые направления терапии, перспективы на будущее (обзор литературы)

Е.В. Матушевская

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России), Москва

РЕЗЮМЕ

Буллезный пемфигоид (БП) – аутоиммунный субэпидермальный пузырьный дерматоз, значительно влияющий на качество жизни пациентов в связи с выраженной субъективной симптоматикой, поражающий в основном пожилых людей. В патогенезе БП участвуют аутоантитела против гемидесмосомных белков BP180 и BP230, что приводит к отслоению в области соединения дермы и эпидермиса, а также к образованию пузырей. Степень тяжести, распространенность патологического процесса и мучительный зуд требуют назначения высоких доз или постоянного применения системных глюкокортикоидов, что в связи с обширной сопутствующей патологией и большим перечнем побочных эффектов не всегда возможно. В статье представлены современные методы терапии буллезного пемфигоида с использованием

моноклональных антител (ритуксимаб, дупилумаб, омализумаб). Механизмы терапевтического воздействия, описанных в статье препаратов, направлены на различные пути иммунопатогенеза буллезного пемфигоида. Представленные новые методы лечения предлагают альтернативные пути помощи пациентам, демонстрирующим отсутствие эффекта от применения базисной терапии, имеющим противопоказания к назначению системных глюкокортикостероидов, при рецидивирующем процессе. Новые терапевтические методики позволят улучшить результаты и снизить высокие кумулятивные дозы системных кортикостероидов и связанные с ними нежелательные явления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: буллезный пемфигоид, ритуксимаб, дупилумаб, омализумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Bullous pemphigoid. New directions of therapy, prospects for the future (literature review)

E. V. Matushevskaya

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

SUMMARY

Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune subepidermal bullous dermatosis that significantly affects the quality of life of patients due to pronounced subjective symptoms, affecting mainly the elderly. Autoantibodies against hemidesmosomal proteins BP180 and BP230 are involved in the pathogenesis of BP, which leads to detachment at the junction of the dermis and epidermis, as well as the formation of blisters. The severity, prevalence of the pathological process and painful itching require the appointment of high doses or constant use of systemic glucocorticoids, which is not always possible due to extensive concomitant pathology and a large list of side effects. The article presents modern methods of bullous pemphigoid therapy using monoclonal antibodies (rituximab, dupilumab, omalizumab). The mechanisms of therapeutic effect of the drugs described in the article are aimed at various pathways of immunopathogenesis of bullous pemphigoid. The new treatment methods described in the article offer alternative ways of helping patients who have contraindications to the appointment of systemic glucocorticosteroids, demonstrating the lack of effect from the use of basic therapy, with a recurrent process. New therapeutic techniques will improve results and reduce high cumulative doses of systemic corticosteroids and their associated toxic effects.

KEYWORDS: bullous pemphigoid, rituximab, dupilumab, omalizumab.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare that there are no potential conflicts of interest that require disclosure in this article.

Актуальность проблематики

Буллезный пемфигоид (БП) – распространенный аутоиммунный дерматоз, поражающий преимущественно пожилых людей без гендерной предрасположенности, проявляющийся распространенными полиморфными высыпаниями с превалированием субэпидермальных пузырей и эритематозных уртикарных элементов. Патологический процесс сопровождается выраженной субъективной симптоматикой в виде зуда, значительно реже поражает слизистые оболочки, чем вульгарная пузырчатка. Как известно, основной возраст пациентов с буллезным пемфигоидом составляет 60–80 лет. Однако, в связи с увеличивающейся продолжительностью жизни, заболеваемость БП в последние годы неуклонно растет и оказывает серьезное влияние на качество жизни пациентов. Так, в Великобритании за период наблюдения с 1998 по 2017, годовой прирост заболеваемости составил 0,9%, распространенность увеличилась почти вдвое, достигнув 47,99 на 100 тысяч человек и 141,24 на 100 тысяч человек старше 60 лет [1]. В Центральной Европе и Северной Америке буллезный пемфигоид является наиболее частым аутоиммунным пузырным дерматозом, частота которого составляет от 13 до 42 пациентов на миллион жителей в год [2, 3, 4, 5].

В патогенезе БП ведущая роль отводится аутоантителам против структурных компонентов дермо-эпидермального соединения: буллезному пемфигоидному антигену-1 (BP230) и буллезному пемфигоидному антигену-2 (коллаген XVII, BP180), отложение которых приводит к субэпидермальной отслойке эпидермиса и образованию пузырей [6, 7].

Традиционные методы терапии

Лечение БП – сложная задача, которая требует назначения высоких доз или хронического применения системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолата мофетил) и ряда других препаратов (тетрациклины, никотинамид и сульфоны) [8, 9, 10]. Подавляющее большинство вышеперечисленных препаратов обладают выраженными нежелательными явлениями, что может усугубить уже имеющуюся сопутствующую патологию, а также вызвать полипрагмазию у данной категории пациентов. В недавней масштабной 20-летней работе группы британских авторов под руководством М. С. Перссон из Центра доказательной дерматологии Медицинского факультета Ноттингемского университета опубликованы результаты исследования более 2300 пациентов с буллезным пемфигоидом, получавших пероральный преднизолон и выявленными в связи с этим повышенными рисками ятрогенных эффектов [11]. Пациенты с буллезным пемфигоидом являются клинически уязвимой группой из-за своего пожилого возраста и значительного количества сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет, гипертоническую болезнь, сердечно-сосудистую недостаточность и остеопороз. Имеются данные о дозозависимой связи между кумулятивной дозой преднизолона и проблемами сна, акне, гематомами, изменением настроения, катарактой, гипергликемией и переломами костей [12]. Если уделять особое внимание риску переломов, то ежедневная доза 7,5 мг/день примерно удваивает вероятность развития перелома шейки бедра и позвоночника по сравнению с дозой <2,5 мг/день [13]. Таким образом, пациенты

с буллезным пемфигоидом подвергаются существенному ятрогенному риску в результате назначения преднизолона. Необходимо отметить, что такого рода терапия, кроме того, демонстрирует высокий риск рецидива заболевания.

Новые подходы к терапии

С учетом того, что изучение патогенеза БП открывает новые механизмы формирования заболевания, в настоящее время разрабатываются новые таргетные методики терапии, обладающие более высокой результативностью и безопасностью по сравнению с традиционными методами системной терапии. Заболеваемость БП прогрессивно растет, примерно в 3,1 раза за последние два десятилетия, что, по всей вероятности, связано со старением населения, участвовавшими случаями ятрогении и улучшением диагностики.

По данным А. Абдульмула и соавт. при анализе публикаций за период 2005–2022 гг. с участием 211 пациентов с рефрактерным к ранее проводимой терапии БП было зарегистрировано 216 случаев системного применения биологических препаратов с положительными результатами [14].

Ритуксимаб – наиболее часто используемый системный биологический препарат для лечения БП, демонстрирующий положительный эффект в 74,3 % случаев [15]. Его эффективность объясняется избирательным истощением CD20-позитивных В-клеток, продуцирующих патогенные аутоантитела против полудесмосомальных белков BP180 и/или BP230. Ритуксимаб – гуманизированное химерное моноклональное антитело, направленное против антигена CD-20 на В-лимфоцитах. В 2018 году препарат был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), а в 2019 году Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в качестве препарата для лечения вульгарной пузырчатки. С тех пор появляется все больше публикаций, в которых сообщается об успешной терапии буллезного пемфигоида ритуксимабом в стандартных дозах [15, 16, 17]. В целом, по данным этих сообщений, можно сделать вывод о том, что ритуксимаб в стандартных дозах эффективен при БП, а также может использоваться в качестве стероид-сберегающей терапии, но может иметь и серьезные побочные эффекты. Из положительных сторон использования ритуксимаба в лечении БП, в одном из недавних исследований представлена информация, что смертность у пациентов с БП, получающих ритуксимаб, ниже, чем у тех, кто получает стандартную терапию [18].

Дупилумаб также часто используется в качестве системной биологической терапии БП, показав положительный эффект в 82,1 % случаев [14]. Дупилумаб – рекомбинантное, человеческое моноклональное антитело изотипа IgG4, блокирующее эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13 посредством специфического связывания с ИЛ-4Rα. Как известно, цитокины типа 2, включая ИЛ-4 и ИЛ-13, участвуют в патогенезе БП. В 2017 году дупилумаб получил одобрение для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита, однако в последние годы накапливаются данные о его эффективности при различных дерматологических заболеваниях [8, 19]. Немало публикаций в настоящее время демонстрируют успешное применение дупилумаба в терапии БП [20, 21, 22, 23].

Важным открытием одного из основных механизмов патогенеза стало изучение участия оси IgE, эозинофилов и тучных клеток. Циркулирующие иммуноглобулины IgE против BP180 в сочетании с эозинофилами играют жизненно важную роль в аутоиммунном повреждении, поскольку эозинофилы в избытке обнаруживаются в пузырной жидкости при БП [24, 25, 26, 27, 28].

Фэрлей и соавт. в 2009 г. впервые сообщили об успешной терапии пациента с БП, пролеченного омализумабом [29]. В настоящее время много публикаций демонстрируют хороший эффект терапии омализумабом у пациентов с БП. Омализумаб хорошо переносится. Редко наблюдается повышение артериального давления и присоединение вторичной инфекции [22, 30, 31, 32]. Данные по использованию омализумаба постепенно накапливаются, но потенциальные побочные эффекты требуют дальнейшего изучения данного препарата применительно к терапии БП. Омализумаб, по-видимому, оказывает значительный эффект, модифицирующий заболевание, у большинства пациентов, получавших лечение, о чем свидетельствует процентное снижение вовлечения индекса BSA, а также возможность уменьшить или прекратить лечение преднизолоном. Все пациенты, получавшие системные стероиды на момент начала приема омализумаба, переносили снижение дозы стероидов без обострения заболевания, а 50 % смогли полностью прекратить прием стероидов [14, 33].

Сложная патофизиология БП указывает на то, что одновременно развиваются различные молекулярные пути, а не одиночный каскад реакций. Важная роль иммунитета 2-го типа (В-клетки, молекулы, связанные с эозинофилами, IgE) и врожденного иммунитета (факторы комплемента), указывают на множество новых потенциальных терапевтических мишеней. Не исключено, что комбинация различных таргетных методов лечения может быть многообещающим способом снижения кумулятивного воздействия системных кортикостероидов. Например, комбинация ритуксимаб/дупилумаб может эффективно воздействовать на перекрестные пути Т/В-клеток, которые приводят к потере толерантности к аутоантигенам буллезного пемфигоида [34, 35]. С другой стороны, комбинация антикомплемментарных препаратов и терапии, нацеленной на эозинофилы, может быть наиболее подходящим способом блокировать эффекторную фазу воспаления и зуда при БП [34].

Число доступных терапевтических методик быстро увеличивается, что позволяет уйти от высоких доз системных кортикостероидов или иммуносупрессантов для лечения БП. Необходимы дальнейшие исследования для выявления клинических симптомов (буллезных и небуллезных фенотипов, интенсивности зуда), лабораторных данных (превалировании инфильтратов, богатых нейтрофилами или эозинофилами при гистоморфологическом исследовании, интенсивности отложения комплемента при прямой иммунофлюоресценции), концентрации антител в сыворотке (например, IgG против IgE анти-BP180/BP230 антитела), молекулярных особенностях (концентрации тех или иных цитокинов) и других биомаркеров для выбора терапии и оценки ее эффективности [34].

Закключение

Таргетная терапия буллезного пемфигоида в виде монотерапии или сочетания нескольких биологических препаратов с полным исключением применения системных глюкокортикостероидов или в сочетании с минимальными кумулятивными дозами системных кортикостероидов – вектор современной терапевтической тактики ведения пациентов с БП, учитывая уязвимость подавляющего числа пациентов с данным заболеванием в силу возраста и сопутствующей патологии, высоких рисков полипрагмазии. Данная современная стратегия направлена на достижение быстрой ремиссии, минимизацию случаев рецидива и снижение степени иммуносупрессии. Разработанные стратегии лечения пациентов с БП на основе применения биологических препаратов позволят минимизировать риски и значительно улучшить качество жизни пациентов, а также ее продолжительность.

Список литературы / References

- M.S.M. Persson, K.E. Harman, Y. Vinogradova, S.M. Langan, J. Hippisley-Cox, K.S. Thomas, S. Gran, Incidence, prevalence and mortality of bullous pemphigoid in England 1998–2017: a population-based cohort study, *British Journal of Dermatology*, Volume 184, Issue 1, 1 January 2021, Pages 68–77, <https://doi.org/10.1111/bjd.19022>
- Mattie Rosi-Schumacher, John Baker, James Waris, Kristina Seiffert-Sinha, Animesh A. Sinha, Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid, *Frontiers in Immunology*, 2023(14), <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1159351>
- van Beek, N., Weidinger, A., Schneider et al. Incidence of pemphigoid diseases in Northern Germany in 2016 – first data from the Schleswig-Holstein Registry of Autoimmune Bullous Diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021(35): 1197–1202. <https://doi.org/10.1111/jdv.17107>
- Milinković MV, Janković S, Medenica L, Nikolić M, Reljić V, Popadić S, Janković J. Incidence of autoimmune bullous diseases in Serbia: a 20-year retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Oct;14(10):995–1005. <https://doi.org/10.1111/ddg.13081>
- Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunologic Research*. 2018 Feb;66(1):6–17. <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8975-2>
- Oren-Shabtai M, Mimouni D, Nosrati A, Atzmony L, Kaplan B, Barzilai A and Baum S Biological treatment for bullous pemphigoid. *Front. Immunol*. 2023(14):1157250. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1157250>
- Дрожжина М.Б., Бобро В.А., Сеникова Ю.А. Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(1):16–26. <https://doi.org/10.25208/vdv1185>
- Drozhzhina MB, Bobro VA, Sennikova YA. Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(1):16–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/vdv1185>
- Khalid SN, Khan ZA, Ali MH, Almas T, Khedro T, Raj Nagarajan V. A blistering new era for bullous pemphigoid: A scoping review of current therapies, ongoing clinical trials, and future directions. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Sep 4;70:102799. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102799>
- Дрожжина М.Б., Кошкин С.В. Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;(6):47–52.
- Drozhzhina M.B., Koshkin S.V. Bullous pemphigoid. Clinic, Diagnosis and Treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017(6):47–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52>
- Дрожжина М.Б., Кошкин С.В., Иутинская А.О. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении буллезного пемфигоида Лёвёра. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):53–58.
- Drozhzhina MB, Koshkin SV, Iutinskaya AO. Modern concept of the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of Lever-type bullous pemphigoid. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(5):53–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderm20181705153>
- Persson MS, Harman KE, Thomas KS, Chalmers JR, Vinogradova Y, Langan SM, Hippisley-Cox J, Gran S. Long-term oral prednisolone exposure in primary care for bullous pemphigoid: population-based study. *Br J Gen Pract*. 2021 Nov 25;71(713):e904–e911. <https://doi.org/10.3399/BJGP.2020.0870>
- Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Care Res*. 2006;55(3):420–426. <https://doi.org/10.1002/art.21984>
- Van Staa T-P, Leufkens H, Abenheim L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. 2000;93(2):105–111. <https://doi.org/10.1093/qjmed/93.2.105>
- Abdualmumla A, Muffi A, Chong DHY, Sood S, Prajapati VH, Yeung J. Biologic treatment outcomes in refractory bullous pemphigoid: An evidence-based review. *JAAD Int*. 2022 Sep 22; 9: 142–145. <https://doi.org/10.1016/j.jidint.2022.09.001>
- Polansky M, Eisenstadt R, DeGrazia T, Zhao X, Liu Y, Feldman R. Rituximab therapy in patients with bullous pemphigoid: a retrospective study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):179–186. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.049>
- N. Kremer, I. Snast, E. S. Cohen, et al. Rituximab and omalizumab for the treatment of bullous pemphigoid: a systematic review of the literature. *Am J Clin Dermatol*, 2019 (20): 209–216. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0401-6>
- N. Tovanabutra, A. S. Payne. Clinical outcome and safety of rituximab therapy for pemphigoid diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2020 (82): 1237–1239, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.023>
- D. S. Yoo, J. H. Lee, S. C. Kim, J. H. Kim. Mortality and clinical response of patients with bullous pemphigoid treated with rituximab. *Br J Dermatol*, 2021 (185):210–212. <https://doi.org/10.1111/bjd.19890>
- Hendricks A. J., Yosipovitch G., Shi V. Y. Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis—a systematic review. *J. Dermatol. Treat*. 2021; 32: 19–28. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1689227>
- Yan T, Xie Y, Liu Y, Shan Y, Wu X, Wang J, Zuo Y-G and Zhang Z (2023) Dupilumab effectively and rapidly treats bullous pemphigoid by inhibiting the activities of multiple cell types. *Front. Immunol*. 14:1194088. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1194088>
- Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, et al. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(10):1689–704. <https://doi.org/10.1111/jdv.18220>
- Zeng FAP, Murrell DF. Bullous pemphigoid—What do we know about the most recent therapies? *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 3; 9: 1057096. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1057096>
- Cao P, Xu W, Zhang L. Rituximab, Omalizumab, and Dupilumab Treatment Outcomes in Bullous Pemphigoid: A Systematic Review. *Front Immunol*. 2022 Jun 13; 13: 928621. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928621>
- Kirtschig G., Middleton P., Bennett C., Murrell D. F., Wojnarowska F., Khumalo N. P. Interventions for bullous pemphigoid. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010;2010(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002292.pub3>. CD002292
- de Graauw E., Sitaru C., Hom M., Borradori L., Yousefi S., Simon H. U., Simon D. Evidence for a role of eosinophils in blister formation in bullous pemphigoid. *Allergy*. 2017;72(7):1105–1113. <https://doi.org/10.1111/all.13131>
- Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. *Br. J. Dermatol*. 2018; 179: 1141–1147. <https://doi.org/10.1111/BJD.16679>
- Cozzani E., Gasparini G., Di Zenzo G., Parodi A. Immunoglobulin E and bullous pemphigoid. *European journal of dermatology: EJD*. 2018;28(4):440–448. <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3366>
- Amber K. T., Valdebran M., Kridin K., Grando S. A. The role of eosinophils in bullous pemphigoid: a developing model of eosinophil pathogenicity in mucocutaneous disease. *Front. Med*. 2018;201. <https://doi.org/10.3389/FMED.2018.00201>
- Fairley J. A., Baum C. L., Brandt D. S., Messingham K. A. Pathogenicity of IgE in autoimmune bullous pemphigoid: successful treatment with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):704–705. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.11.035>
- Yu K. K., Crew A. B., Messingham K. A. M., Fairley J. A., Woodley D. T. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):468–474. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.053>
- Álvarez Aguado Vázquez, Andrea Estébanez Corrales, F. Javier Melgosa et al. Efficacy of omalizumab for the treatment of bullous pemphigoid: Spanish multicentre real-world experience. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2024; 11ae067, <https://doi.org/10.1093/ced/11ae067>
- Ling X, Shou X, Lou Y, Ling J, Zhang M, Yu T, et al. Research progress of omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *J Dermatol*. 2023; 50: 575–587. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16791>
- Lonowski S, Sachsman S, Patel N, Truong A, Holland V. Increasing evidence for omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep*. 2020 Feb 26;6(3):228–233. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.01.002>
- Maglie R, et al. The cytokine milieu of bullous pemphigoid: Current and novel therapeutic targets. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1128154. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1128154>
- Karakoulaki M, Eyerich K, Patsatsi A. Advancements in Bullous Pemphigoid Treatment: A Comprehensive Pipeline Update. *Am J Clin Dermatol*. 2024 Mar;25(2):195–212. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00832-1>

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторе

Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н., проф., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии. Академии постдипломного образования. SPIN-код: 7430–2112. ORCID: 0000-0003-4583-0617

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 author

Matushevskaya Elena V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology of the Academy of Postgraduate Education. SPIN code: 7430–2112. ORCID: 0000-0003-4583-0617

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. Буллезный пемфигоид. Новые направления терапии, перспективы на будущее (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2024; (25): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-30-33>

For citation: Matushevskaya E.V. Bullous pemphigoid. New directions of therapy, prospects for the future (literature review). *Medical alphabet*. 2024; (25): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-30-33>

Эффективность комплексной топической терапии и широкополосного импульсного некогерентного света в лечении эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа

Ж. Ю. Юсова¹, В. Э. Казарян¹, Ю. И. Матушевская², А. Л. Родина¹

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

²ГБУЗ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», Люберцы, Московская область

РЕЗЮМЕ

Розацеа представляет собой хронический воспалительный дерматоз фациальной локализации. Тактика лечения больных розацеа представляет сложную задачу, поскольку зависит от степени тяжести и индивидуальных особенностей пациента. Многочисленность исследований определяет актуальность данной проблемы. Наблюдение за 22 пациентами, 11 из которых получали только топическое лечение с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа лечение в виде 15% азелаиновой кислоты, 0,5% геля бримонидина тартрата. У 11 других пациентов топическое лечение комбинировали с фототерапией – широкополосным некогерентным импульсным светом с интервалом 1 раз в 4 недели, 3 процедуры на курс. Оценка эффективности терапии проводилась при помощи аппарата 3D-визуализации и диагностики кожи «Antera». Также в качестве клинических методов оценки использовались дерматологический индекс GSS (Global Severity Score) и дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС). Комбинация применения 15% азелаиновой кислоты, 0,5% геля бримонидина тартрата с широкополосной импульсной терапией (3 процедуры) показала более высокую эффективность, чем монотерапия топическими средствами. Полученные результаты, свидетельствующие о более высокой эффективности сочетанной методики лечения, можно объяснить синергичным эффектом комбинации физиотерапевтического фактора и наружных препаратов, влияющих на патогенетические механизмы развития заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: розацеа, фототерапия, азелаиновая кислота, бримонидина тартрат.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of complex topical therapy and broadband pulsed non-coherent light in the treatment of erythematotelangiectatic subtype of rosacea

Zh. Yu. Yusova¹, V. E. Kazaryan¹, Yu. I. Matushevskaya², A. L. Rodina¹

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

²Lyubertsy Skin and Venereal Diseases Dispensary, Lyubertsy, Moscow Region, Russia

SUMMARY

Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis of facial localization. Treatment tactics for patients with rosacea is a complex task, since it depends on the severity and individual characteristics of the patient. Numerous studies determine the relevance of this problem. Observation of 22 patients, 11 of whom received only topical treatment with the erythematotelangiectatic subtype of rosacea treatment in the form of 15% azelaic acid, 0.5% brimonidine tartrate gel, and 1% metronidazole cream. In 11 other patients, topical treatment was combined with phototherapy – broadband incoherent pulsed light at intervals of 1 time in 4 weeks, 3 procedures per course. Evaluation of the effectiveness of therapy was carried out using the Antera 3D visualization and skin diagnostics device. Also, the dermatological index GSS (Global Severity Score) and the dermatological index of symptom scale (DISS) were used as clinical evaluation methods. The combination of 15% azelaic acid, 0.5% brimonidine tartrate gel, with broadband pulse therapy (3 procedures) showed higher efficiency than monotherapy with topical agents. The obtained results, indicating higher efficiency of the combined treatment method, can be explained by the synergistic effect of the combination of the physiotherapeutic factor and external drugs affecting the pathogenetic mechanisms of disease development.

KEYWORDS: rosacea, phototherapy, azelaic acid, brimonidine tartrate.

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

Розацеа – хроническое воспалительное заболевание, которое локализуется, как правило, в центрофациальной области (щеки, подбородок, нос, лоб) и, в ряде случаев, поражает область глаз. Дерматоз характеризуется транзиторными или стойкими периодами эритемы, воспалительными папулами и пустулами, телеангиэктазиями, глазной симптоматикой, реже заболевание проявляется фиматозными изменениями [1–5]. По данным L. Gether и J. Tan [6, 7] розацеа страдает 5–6% населения планеты. Кроме того, розацеа чаще встречается у популяций со светлой кожей кельтского и североевропейского происхождения [8]. Однако, стоит отметить тот факт, что диагностика эритемы и телеангиэктазий у темного

фототипа кожи по Фитцпатрику затруднительна, что может в большой степени повлиять на статистические данные [9]. Из-за того, что заболевание крайне распространено и поражает лицо, оно имеет высокую социальную значимость. Пациенты с розацеа имеют более низкое качество жизни: отмечают длительные периоды депрессии, спада настроения, стигматизации со стороны общества [1,4].

Новые данные фундаментальных научных исследований подчеркивают важность врожденного и адаптивного иммунитета, а также нервно-сосудистой дисрегуляции в основе патогенеза розацеа [4,10,11]. Кроме того, существуют данные, свидетельствующие в пользу генетической

обусловленности розацеа. Заболевание ассоциировано с однонуклеотидным полиморфизмом в генах, связанных с главным комплексом гистосовместимости [3,12].

Активно изучается роль *Demodex folliculorum* в патофизиологии розацеа, но многочисленные клинические исследования демонстрируют, что сокращение численности *Demodex spp.* не привело к снижению клинических проявлений розацеа [13]. Имеются данные о связи *Helicobacter Pylori* и розацеа, однако достоверных статистических данных для точной взаимосвязи этих состояний также выявлено не было [14]. Таким образом, несмотря на расширенные представления об этиопатогенезе и патофизиологии розацеа, достаточное количество аспектов еще не изучено и требует дальнейшего анализа.

Диагностика и классификация

В 2002 году [15] American National Rosacea Society представило новую систему диагностики и классификации розацеа. Согласно этой классификации, наличие любого из первичных признаков центрофациальной локализации (транзиторная/стойкая эритема, телеангиэктазии, папулы, пустулы) позволяло установить диагноз розацеа. Также в классификацию были включены вторичные признаки, которые сочетаются с основными симптомами: чувство жжения, бляшки, сухость, отек, фиматозные изменения, глазные симптомы. Сегодня эта система широко используется клиническими специалистами и исследователями [16]. По мере накопления опыта были выявлены существенные недостатки классификации – признаки с низкой диагностической ценностью были первичны (папулы, пустулы, телеангиэктазии), а ринофима, имеющая крайне высокую диагностическую ценность была классифицирована, как вторичный признак. По этой причине в 2017 году экспертная комиссия ROSCO предложило иную классификацию, призванную исправить недостатки прошлой, в которой наличие хотя бы одного из диагностических критериев или двух больших позволяет установить диагноз, при этом малые критерии сами по себе не представляют диагностическую ценность, если нет первых двух (табл. 1).

При этом в течение розацеа принято выделять определенные подтипы, внутри которых определяется степень тяжести течения патологического процесса, исходя из выраженности клинической симптоматики. Примечательно то, что у отдельных пациентов может отмечаться стадийность заболевания и наличие вплоть до 4 клинических подтипов одновременно [4].

Лечение

Общие рекомендации по лечению ЭТПР розацеа включают в себя: исключение или уменьшение воздействия триггеров, провоцирующих обострение патологического процесса, регулярное использование SPF-защиты с фактором не менее 30 в любое время года, использование правильно подобранной дерматокосметики для чувствительной раздраженной кожи, назначение препаратов с высокой клинической эффективностью и безопасностью в отношении длительного приема, с учетом тяжести клинической симптоматики. Согласно Российским клиническим рекомендациям (РОДВК 2020) при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе розацеа предпочтительной лекарственной терапией является: 15% азелаиновая кислота, а также высокоселективный агонист α_2 – адренергических

Таблица 1
Диагностические, большие и малые критерии розацеа [4]

Диагностические критерии (1 достаточно)	Большие критерии (2 и более позволяют установить диагноз)	Малые критерии
Стойкая центрофациальная эритема с периодическим усилением под воздействием потенциальных провоцирующих факторов	Покраснение / преходящая центрофациальная эритема	Чувство жжения, покалывания на коже
Фиматозные изменения	Воспалительные папулы и пустулы	Отек
	Телеангиэктазии (за исключением поражения крыльев носа)	Ощущение сухости
	Глазные проявления: • Телеангиэктазии края века • Блефарит • Кератит/конъюнктивит / склерокератит	

рецепторов – бримонидина тартрат 0,5%. В реальной клинической практике особый интерес представляют комбинированные методики в виде лекарственной терапии и физиотерапевтических процедур (фототерапия, ИЛК, неодимовый лазер), направленных на снижение воспалительного и сосудистого компонентов, однако данных по профилю эффективности и безопасности данных методик недостаточно [4,17].

В статье представлены данные применения комбинации фототехнологий с наружными препаратами, поскольку множество международных публикаций содержат данные о перспективе успешного применения широкополосного импульсного света в терапии ряда воспалительных дерматозов [18–25]. Также наш выбор был обусловлен тем, что именно широкополосной некогерентный импульсный свет позволяет работать с сосудистым компонентом ЭТПР, локализованным на различной глубине.

Материал и методы

Критерии включения в исследование: возраст старше 18, I–III фототип кожи по Фитцпатрику, подписание добровольного информированного согласия.

Наблюдательное исследование включало 22 пациента с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа, которые были поделены на 2 группы по 11 человек в каждой. Среди пациентов преобладали мужчины – 67%. Средний возраст составил $39 \pm 4,2$ года. У всех пациентов был диагностирован ЭТПР.

Пациенты основной группы и группы контроля получали топическое лечение в виде 15% азелаиновой кислоты, 0,5% геля бримонидина тартрата. Пациенты наносили вечером 15% азелаиновую кислоту, утром 0,5% гель бримонидина тартрат.

Пациенты основной группы, помимо топического лечения, также получали процедуры широкополосного некогерентного импульсного света. В день проведения фототерапии, и в последующие 3 дня после процедуры пациенты не использовали бримонидина тартрат. Дерматокосметику пациенты обеих групп принимали на ежедневной основе. Терапия интенсивным некогерентным широкополосным импульсным светом проводилась с использованием фильтра 590 нм (три подимпульса с длительностью в 3 мс, пауза 30 мс,

плотность энергии 21 Дж/см²). Фототерапия проводилась в 2–3 прохода до точки субъективного нагрева. Следующий этап включал использование фильтра 560 нм – два подимпульса с длительностью 3 мс, пауза 20 мс, плотность энергии 15 Дж/см². Фототерапию проводили одним или двумя проходами в зависимости от болевой

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

Клинический признак	Основная группа До/после лечения	Группа контроля До/после лечения
Эритема	3,47±0,19 / 0,86±0,04*	3,03±0,22/1,18±0,05*
Динамика (%)	75,1%	61,2%
Телеангиэктазии	3,11±0,23 / 0,66±0,05*	2,76±0,16/ 1,28±0,23
Динамика (%)	78,7%	53,4%
Симптом «вспыхивания»	3,45±0,27 / 0,73±0,01*	2,99±0,21 / 1,28±0,01*
Динамика (%)	78,7%	56,8%
Жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи, отек, сухость	3,23±0,21 / 0,58 ±0,19	2,02±0,16/ 0,86±0,26
Динамика (%)	82%	57,1%
Суммарный индекс ДИШС	13,28±0,13 / 2,84±0,12	10,8±0,11 / 4,6±0,05*
Динамика (%)	78,5%	57,2%

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

Таблица 3
Показатели GSS до и после терапии в основной и контрольной группе

Эффективность (%)	Основная группа (n=11)	Группа контроля (n=11)
Клиническая ремиссия	36,4% (4 пациента)	0%
Значительное улучшение	63,6% (7 пациентов)	27,2% (3 пациента)
Улучшение	0	9,2% (8 пациентов)
Незначительное улучшение	0	0

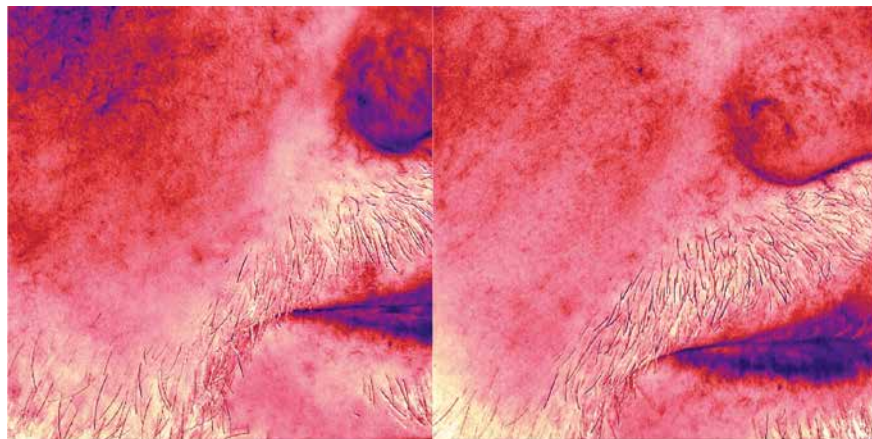


Рисунок 1. Результаты 3D-визуализации на аппарате Antera у пациентов в группе контроля (до и после терапии)

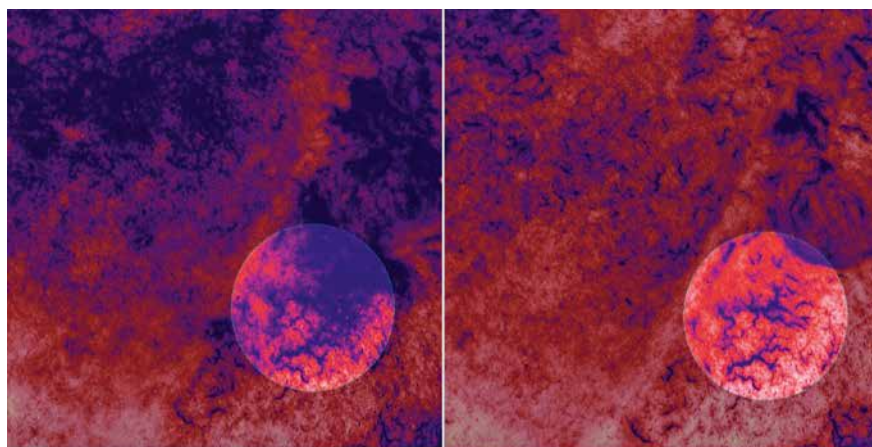


Рисунок 2. Результаты 3D-визуализации на аппарате Antera у пациентов после комбинированной терапии

чувствительности пациента. После завершения процедуры контактный гель удалялся и наносился крем с декспантенолом и SPF 50. Курс лечения включал 3 процедуры, которые проводились с интервалом в 4 недели. Оценка эффективности проводилась при помощи аппарата 3D-визуализации и диагностики кожи «Antera». В качестве клинических методов оценки использовался дерматологический индекс GSS (Global Severity Score), а также дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС) с учетом основных объективных и субъективных симптомов подтипов розacea. Контрольная точка после лечения была определена на 8–10-й неделе.

Результаты исследования

Пациенты обеих групп хорошо переносили лечение и не отмечали никаких побочных эффектов. Это свидетельствует о высоком профиле безопасности сочетанного применения наружного лечения и фототерапевтических методов.

В контрольной группе (15% азелаиновая кислота, 0,5% гель бримонидина тартрат) отмечались улучшения в отношении телеангиэктазий и эритемы, однако сравнительный анализ показал, что более значимый клинический эффект был получен в группе, где наружная терапия сочеталась с фототерапией. Так в основной группе отмечалось снижение полнокровия сосудов микроциркуляторного русла, вне зависимости от диаметра сосудов. После терапии телеангиэктазии у большинства пациентов визуализировались заметно меньше.

Согласно данным дерматологического индекса ДИШС наибольшая эффективность в купировании сосудистого компонента наблюдалась в основной группе, которая получала комбинированную терапию – 78,54%. В группе с топическим лечением улучшение составило 57,18% (табл. 2).

В соответствии с показателем GSS (Global Severity Score) клиническая ремиссия (чистая кожа) (снижение ДИШС на 100%) наблюдалась у 36,4% пациентов группы, где проводили комбинированную терапию. Значительное улучшение (чистая кожа с незначительными проявлениями эритемы и телеангиэктазий) наблюдалось у 63,6% пациентов.

В группе, где проводили только топическое лечение клиническая ремиссия составила 0% пациентов, а значительное улучшение наблюдалось у 27,2% пациентов группы контроля (табл. 3). 9,2% пациентов группы контроля отметили улучшение (неполное исчезновение клинических симптомов ЭТПР) в связи с применением только лишь наружных средств.

Оценка эффективности терапии при помощи аппарата 3D-визуализации и диагностики кожи «Antera» продемонстрировала более высокую эффективность комбинированного метода терапии, включающего топические средства и фототерапию, в отношении сосудистого компонента. В группе контроля получены значимые клинические результаты в отношении эритемы и мелких телеангиэктазий – регресс на 30,7% (рис. 1).

В группе, где проводилась комбинированная фототерапия и топическое лечение клиническая эффективность была в значительной степени выше, улучшения в виде регресса элементов фиксировались на 70,6% (рис. 2).

Выводы

Комбинированное применение 15% азелаиновой кислоты, 0,5% геля бримонидина тартрата с широкополосной импульсной некогерентной терапией показала более высокую эффективность, чем монотерапия топическими средствами. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности сочетанной методики лечения, что можно объяснить синергичным эффектом комбинации физиотерапевтического фактора (влияние фототерапии на сосудистый компонент эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа) и наружных препаратов, влияющих на патогенетические механизмы развития заболевания (воспаление).

Список литературы / References

- Акимов В.Г., Круглова Л.С. Дифференциальная диагностика розацеа. – Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 50–56. Akimov V. G., Kruglova L. S. Differential diagnostics of rosacea. – Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. – 2020. – Vol. 23. – No. 1. – P. 50–56. (In Russ.).
- van Zureen EJ, Arents BW, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul;22(4):457–465. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33759078; PMCID: PMC8200341.
- Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян 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. – Vol. 25. No. 4. P. 137–145. (In Russ.).
- Акне и розацеа. Под редакцией Кругловой Л.С. ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – 207с. Acne and rosacea. Edited by L. S. Kruglova. GEOTAR-Media. – 2021. – 207 p. (In Russ.).
- Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea Consensus 2019 panel. *Br J Dermatol*. 2020;182:1269–1276. doi: 10.1111/bjd.18420.

Сведения об авторах

Юсова Жанна Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: zyusova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6452-2914

Казарян Валерия Эдуардовна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе. E-mail: valeriya.kazaryan@biospher.ru. ORCID: 0009-0008-4278-193X

Матушевская Юлия Игоревна, к.м.н., главный врач². E-mail: yuliyamatushevskaya@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5995-6689

Родина Александра Леонидовна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: al.rodina@bk.ru. ORCID: 0000-0002-3429-6693

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

²БУЗ МО «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», Люберцы, Московская область

Автор для переписки: Родина Александра Леонидовна. E-mail: al.rodina@bk.ru

Для цитирования: Юсова Ж.Ю., Казарян В.Э., Матушевская Ю.И., Родина А.А. Эффективность комплексной топической терапии и широкополосного импульсного некогерентного света в лечении эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа. Медицинский алфавит. 2024; (25): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-34-37>

- Geither L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018 Aug;179(2):282–289. doi: 10.1111/bjd.16481. Epub 2018 May 31. PMID: 29478264
- Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, Audibert F, Kerrouche N, Berg M; RISE study group. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016 Mar;30(3):428–34. doi: 10.1111/jdv.13556. PMID: 26915718; PMCID: PMC5067643.
- van Zureen EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1754–1764. doi: 10.1056/NEJMcp1506630. PMID: 29091565.
- Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, et al. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1722–1729. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049.
- Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018 Dec 3;7:F1000 Faculty Rev-1885. doi: 10.12688/f1000research.16537.1. PMID: 30631431; PMCID: PMC6281021.
- Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec;69(6 Suppl 1): S15–26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045. PMID: 24229632.
- Chang ALS, Roberi L, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, Kiefer AK, Tian C, Eriksson NK, Hinds DA, Tung JY. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015 Jun;135(6):1548–1555. doi: 10.1038/jid.2015.53. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25695682; PMCID: PMC4434179.
- Kocak M, Yağlı S, Vahapoğlu G, Eksioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology*. 2002;205(3):265–70. doi: 10.1159/000065849. PMID: 12399675.
- Jørgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock LB, Thyssen EP, Thyssen JP. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017 Dec;31(12):2010–2015. doi: 10.1111/jdv.14352. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28543746.
- Wilkin J, Dahl M, Drake L, Feinstein A, Odom R, Powell F. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Apr;46(4):584–7. doi: 10.1067/mjd.2002.120625. PMID: 11907512.
- Tan J, Steinhoff M, Berg M, Del Rosso J, Layton A, Leyden J, Schaubert J, Schaller M, Cribier B, Thiboutot D, Webster G; Rosacea International Study Group. Shortcomings in rosacea diagnosis and classification. *Br J Dermatol*. 2017 Jan;176(1):197–199. doi: 10.1111/bjd.14819. PMID: 28098383.
- Круглова Л.С., Матушевская Ю.И. Лазерные технологии и 1%-ный ивермектин в лечении пациентов с розацеа. Эффективная фармакотерапия. 2023. Том 19. № 19. С. 42–48. Kruglova L. S., Matushevskaya Yu. I. Laser technologies and 1% ivermectin in the treatment of patients with rosacea. *Effective pharmacotherapy*. 2023. Vol. 19. No. 19. P. 42–48. (In Russ.).
- Cai Y, Zhu Y, Wang Y, Xiang W. Intense pulsed light treatment for inflammatory skin diseases: a review. *Lasers Med Sci*. 2022 Oct;37(8):3085–3105. doi: 10.1007/s10103-022-03620-1. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35913536.
- Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. (3-е издание дополненное) 978-5-906099-91-4, 2018. Potekaev N. N., Kruglova L. S. Laser in dermatology and cosmetology. (3rd edition supplemented) 978-5-906099-91-4, 2018. (In Russ.).
- Mohamed EE, Tawfik K, Elsaie M (2016) Intense pulsed light versus 1,064 long-pulsed neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser in the treatment of facial acne vulgaris. *J Clin Diagn Res* 10(7): WC01–3.
- 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. – № 4. – P. 23–33. (In Russ.).
- Chang HC, Chang YS. Pulsed dye laser versus intense pulsed light for facial erythema of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022 Jun;33(4):2394–2396. doi: 10.1080/09546634.2021.1959507. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34291712.
- Круглова Л.С., Матушевская Ю.И., Бридан-Ростовская С.С. Комбинированное применение лекарственной терапии и IPL-технологии у пациентов с розацеа и акне. Медицинский алфавит. 2023; (5): 16–21. Kruglova L. S., Matushevskaya Yu. I., Bridan-Rostovskaya A. S. Combined use of drug therapy and IPL technology in patients with rosacea and acne. *Medical alphabet*. 2023; (5): 16–21. (In Russ.).
- Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Методы физиотерапии в детской практике. Москва, 2017. Kruglova L. S., Kotenko K. V., Korchazhina N. B., Turbovskaia S. N. Physiotherapy methods in pediatric practice. Moscow, 2017. (In Russ.).
- Theut Riis P, Saunte DM, Sigsgaard V, Wilken C, Jemec GBE. Intense pulsed light treatment for patients with hidradenitis suppurativa: beware treatment with resorcinol. *J Dermatolog Treat*. 2018 Jun;29(4):385–387. doi: 10.1080/09546634.2017.1387226. Epub 2017 Oct 16. PMID: 28972804.

Статья поступила / Received 21.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024
Принята в печать / Accepted 28.10.2024

About authors

Yusova Zhanna Yu., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: zyusova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6452-2914

Kazaryan Valeria E., postgraduate student at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology, vice-rector for Academic Affairs. E-mail: valeriya.kazaryan@biospher.ru. ORCID: 0009-0008-4278-193X

Matushevskaya Yulia I., PhD Med, chief physician². E-mail: yuliyamatushevskaya@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5995-6689

Rodina Alexandra L., postgraduate student at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: al.rodina@bk.ru. ORCID: 0000-0002-3429-6693

¹Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Lyubertsy Skin and Venereal Diseases Dispensary, Lyubertsy, Moscow Region, Russia

Corresponding author: Rodina Alexandra L. E-mail: al.rodina@bk.ru

For citation: Yusova Zh. Yu., Kazaryan V. E., Matushevskaya Yu. I., Rodina A. L. Efficiency of complex topical therapy and broadband pulsed non-coherent light in the treatment of erythematotelangiectatic subtype of rosacea. *Medical alphabet*. 2024; (25): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-34-37>

Возможности использования системы удаленного мониторинга для коррекции кожной токсичности у пациентов онкологического профиля

Г. А. Габриелян¹, М. И. Секачева¹, Е. В. Орлова², Н. В. Торчинский³

¹Институт персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²Кафедра кожных и венерических болезней В. А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³Кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья имени Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ эффективности удаленного мониторинга в коррекции кожной токсичности у пациентов онкологического профиля.

Материалы и методы. Сравнительное исследование двух когортных групп онкологических пациентов с кожной токсичностью, получающих поддерживающую терапию в рамках удаленного мониторинга с использованием программы поддержки пациентов «Здоровая кожа» и амбулаторных консультаций. Для сравнения групп использовались непараметрические методы статистики с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ 150 пациентов, разделенных на 2 равнозначные группы, показал эффективность ведения пациентов с использованием системы удаленного мониторинга (гр.1) в виде достоверного снижения медиан BSA (%) на 67%, шкалы зуда 5D на 65%, ДИКЖ на 70% по сравнению с 10%, 22%, 20% в гр.2, соответственно, за 4 недели исследования. В гр.2 ухудшение состояния со стороны кожных покровов отмечено у 13,3% пациентов, у 9% пациентов проведена редукция дозы основной противоопухолевой терапии, у 5% перерыв, когда в гр.1 подобных эпизодов не отмечалось ввиду стабильности состояния. Положительная динамика в виде снижения степени тяжести поражения кожи отмечалась в 48% случаев в гр.1 и в 10% случаев в гр.2. Оценка удовлетворенности использования приложения пациентами в рамках анализа B2C (business-to-consumer, «бизнес для потребителя») выявила полную удовлетворенность у 91,4% опрошенных.

Заключение. Таким образом, программа поддержки пациентов «Здоровая кожа» показала свою эффективность и рекомендуется для использования онкологическими пациентами, в особенности пациентами с ограниченной мобильностью и территориальной удаленностью. Онлайн мониторинг пациентов онкологического профиля с проявлениями кожной токсичности расширяет возможности динамического наблюдения, позволяет своевременно отслеживать состояние здоровья и оказывать поддерживающую терапию, продолжая основное противоопухолевое лечение в полном объеме, что повышает приверженность пациентов к терапии и качество их жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кожная токсичность, дерматологические нежелательные явления, удаленный мониторинг, телемедицина, дерматологический индекс качества жизни.

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

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» № 075-15-2022-304.

Благодарности. Авторы выражают благодарность ГК «Протек» за помощь и поддержку в создании данного проекта. В частности, хотим поблагодарить ООО «Здравсити».

Possibilities of remote monitoring to manage skin toxicity in oncology patients

G. A. Gabrielian¹, M. I. Sekacheva¹, E. V. Orlova², N. V. Torchinsky³

¹World-Class Research Center "Digital biodesign and personalized healthcare", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Department of Dermatology and Venereology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Purpose. Analysis of the effectiveness of remote monitoring in the management of skin toxicity in oncology patients.

Materials and methods. A comparative study of 2 cohorts of oncology patients with skin toxicity receiving supportive care through remote monitoring using the PSP "Healthy Skin" and outpatient consultations. Nonparametric statistical methods were used with a significance level of $p < 0,05$.

Results. A comparative analysis of 150 patients divided into 2 equal groups showed the effectiveness of using the remote monitoring (group 1) in the form of a reliable decrease in median BSA (%) by 67%, 5D itching scale by 65%, DLQI by 70% compared to 10%, 22%, 20% in group 2, respectively, over 4 weeks of the study. In group 2, deterioration of the skin condition was noted in 13.3% of patients, 9% of patients underwent a reduction in the dose of the anticancer therapy, 5% had a break, while in group 1 such episodes were not noted due to the stability of the condition. Positive dynamics in the form of a decrease in the severity of skin toxicity was noted in 48% of cases in group 1 and in 10% of cases in group 2. An assessment of patient satisfaction with the use of the application (B2C (business-to-consumer) analysis) revealed satisfaction in 91.4% of respondents.

Conclusion. The availability and effectiveness of the use of the PSP «Healthy Skin» will ensure timely supportive care, significantly reduce the severity of skin toxicity and improve the quality of life in oncology patients.

KEYWORDS: skin toxicity, dermatologic adverse events, remote monitoring, telemedicine, dermatology life quality index.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the conducted research and publication of this article.
Source of funding. This work was financed by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers "Digital biodesign and personalized healthcare" No 075-15-2022-304.
Acknowledgments. The authors express their gratitude to the Protek Group of Companies for their assistance and support in creating this project. In particular, we would like to thank Zdravsviti LLC.

Введение

Применение препаратов из группы таргетной и иммунотерапии в онкологической практике позволило улучшить результаты противоопухолевой терапии. Однако, для данных препаратов характерна высокая частота развития класс-специфических побочных эффектов в виде дерматологических нежелательных явлений (дНЯ), или кожной токсичности (КТ), которая развивается у 72–95% пациентов. Будучи, с одной стороны, благоприятным прогностическим фактором в отношении эффективности противоопухолевой терапии, нежелательные явления со стороны кожи служат одной из наиболее частых причин редукции дозы основного противоопухолевого препарата, а зачастую и полной отмены лечения [1,2,3]. В настоящее время для лечения КТ нет единых международных рекомендаций, основывающихся на рандомизированных сравнительных клинических исследованиях. Более 70% врачей отменяют лечение при развитии выраженной токсичности со стороны кожных покровов [4]. Так в исследовании S.L. Voone и соавт.: в связи с возникновением КТ 32% медицинских специалистов вынуждены были полностью прекратить лечение ингибиторами EGFR, а 60% – снизить дозу таргетных препаратов на 10–50%. При этом, по данным опроса, лишь 8% врачей направляли своих пациентов на консультацию к дерматовенерологам [5]. Отсутствие адекватного контроля КТ негативно отражается на эффективности противоопухолевой терапии, поскольку приводит к перерывам или необоснованному отказу от лечения. Также отсутствует ориентация онкологов на коррекцию КТ на начальных стадиях ее возникновения и направление к дерматологам для своевременного лечения.

Таким образом, изучение нежелательных явлений таргетных и иммунных препаратов и методов их контроля, приобретают особую значимость и требуют активного междисциплинарного взаимодействия с дерматологами, хорошо знакомыми с особенностями дерматологической терапии онкологических пациентов.

Профилактика и своевременная поддерживающая терапия проявлений КТ позволяют снизить вероятность развития тяжелых форм кожной токсичности, требующих дозы/отмены противоопухолевой терапии, улучшают приверженность к проводимой противоопухолевой терапии, значительно повышая качество и ожидаемую продолжительность жизни пациентов [6, 7].

Необходимо отметить, что именно пандемия COVID-19 форсировала процессы цифровизации здравоохранения, доказав, что управляемое использование цифровых технологий в медицине способно обеспечить рост эффективности ее функционирования, главным образом, за счет повышения охвата медицинской помощью и, как следствие, своевременности ее оказания. Одним из основных достижений цифровизации в медицине стало широкое использование телемедицины [8, 9, 10]. Количество публикаций свидетельствует о растущем интересе к телемониторингу. Анализ данных исследований, оценивающих эффективность телемедицинских

консультаций, девайсов, приложений, сводится к следующему: внедрение телемедицины бесспорно позволяет повысить доступность медицинских услуг, улучшить качество медицинского обслуживания в удаленных регионах, рационально использовать ресурсы здравоохранения.

По данным аналитического обзора А. С. Сиротиной и соавт. проведенный анализ методов удаленного мониторинга состояния здоровья и результатов их внедрения в систему здравоохранения разных стран позволил сделать вывод о перспективности использования данных технологий в рамках оказания амбулаторно-поликлинической помощи [11]. Так, в странах с высоким уровнем жизни телемедицинские технологии, в том числе телемониторинг, используются с целью снижения затрат на здравоохранение и расширения зоны досягаемости первичной медико-санитарной помощи. Учитывая необходимость регулярного контроля состояния пациентов с КТ внедрение системы удаленного мониторинга в практическую медицину расширяет возможности врача и пациента [11, 12]. Таким образом, цель данного исследования – оптимизация персонализированного подхода в оказании поддерживающей терапии пациентам онкологического профиля.

Материалы и методы

Дизайн исследования: работа проводится в дизайне проспективного когортного сравнительного исследования. В соответствии с требованиями биомедицинской этики на участие в исследовании получено информированное согласие всех обследованных лиц.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет; пациенты с разными формами клинических проявлений кожной токсичности, получающие лекарственную противоопухолевую терапию (таргетная/иммунотерапия); отсутствие психических заболеваний, наличие смартфона на базе Android или iOS.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; выбытие по естественным причинам (смерть); прекращение лечения по показаниям; потеря контакта с участником исследования; изменение терапии, связанное с прогрессированием состояния пациента.

Условия проведения

Исследование проводится на базе Института персонализированной онкологии Центра «Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения» ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Удаленный мониторинг пациентов осуществляется при использовании сервисной программы поддержки пациентов «Здоровая кожа» цифровой платформы «Моё здоровье».

Описание медицинского вмешательства

В рамках исследования апробирован цифровой продукт – программа поддержки пациентов (patients support program (PSP)) с кожной токсичностью «Здоровая кожа» на базе приложения «Мое Здоровье» (рис. 1). Включенные

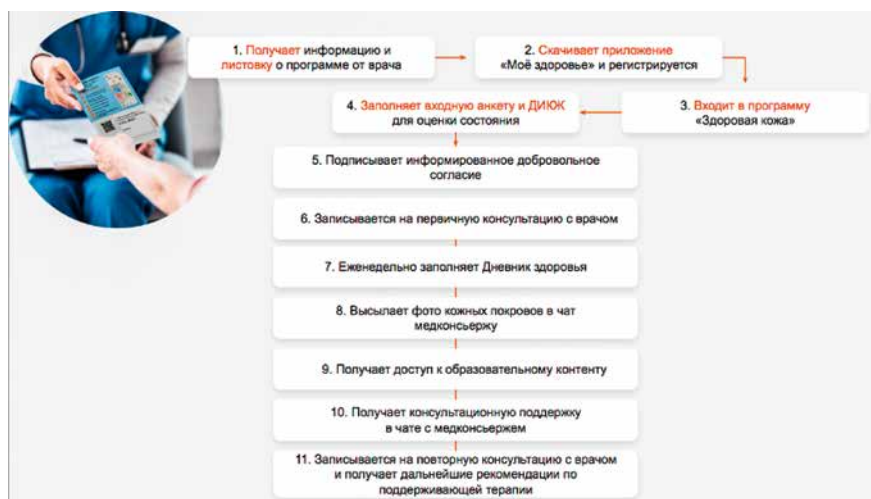


Рисунок 1. Путь пациента в рамках программы «Здоровая кожа»

в исследование пациенты ($n=150$) разделены на 2 равнозначные группы по 75 человек. Гр. 1: пациенты, получающие поддерживающую терапию в рамках удаленного мониторинга. Гр.2: пациенты, получающие поддерживающую терапию в рамках амбулаторных консультаций. На момент включения пациенты заполняли входной опросник первичной рандомизации, определяющий площадь поражения кожи, вид лекарственной противоопухолевой терапии, ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), подписывали информированное добровольное согласие после чего получали первичную онлайн консультацию через личный кабинет пациента. Перед консультацией пациенты предоставляли фотографии кожных проявлений, а также сопроводительную медицинскую документацию по основному заболеванию с указанием схемы лекарственной противоопухолевой терапии. Удаленный мониторинг проводился с частотой 1 раз в 7 дней, при развитии экстренной ситуации пациент мог связаться с врачом и получить консультацию с целью своевременной коррекции терапии. В гр.2 пациенты получали амбулаторные консультации в день или накануне проведения очередного курса лекарственной противоопухолевой терапии соответственно схеме лечения онкологического заболевания (1 раз в 14 или 21 день).

В обеих группах оценивали следующие параметры: для определения степени тяжести кожного процесса использовали критерии нежелательных явлений NCI-CTCAE v5.0. Динамика кожного процесса оценивалась на основании изменения площади поражения кожи в % от общей площади кожи с использованием индекса BSA (Body Surface Area), оценка качества жизни на основании ДИКЖ. В зависимости от клинической картины и степени тяжести кожных проявлений, пациенты получали местную и/или системную терапию в соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии RUSSCO (2020) и Европейского общества медицинской онкологии ESMO (2021). Для оценки обратной связи в рамках B2C (business-to-consumer, «бизнес для потребителя») проводилось Google-анкетирование [13].

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – протокол заседания локального этического комитета № 01–22 от 20.01.2022.

Статистический анализ

Формирование базы данных и обработку данных проводили при помощи программ MS Excel. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 13.0 для Windows. При биномиальном распределении для оценки различий между группами использовали критерий Хи-квадрат. Для определения нормальности количественных распределений использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для сравнения распределения переменных в группах с распределением отличающимся от нормального использовались непараметрические критерии: для не парных сравнений – критерий Манн-Уитни, а для парных сравнений – критерий Вилкоксона.

Результаты

Характеристика выборки

Анализ распределения по полу показал, что в гр.1 было включено – 42,7% мужчин и 57,3% женщин. В гр.2 наблюдалось 50,7% мужчин и 49,3% женщин. При этом статистически значимые отличия по половому распределению между группами отсутствовали (при $p=0,05$). Средний возраст ($M+m$) в гр.1 составил $55,17 \pm 1,36$ лет, а в гр.2 – $52,95 \pm 1,18$ лет, статистических значимых отличий при $p=0,05$ между группами выявлено не было).

При оценки учетных параметров на 4 неделе исследования отмечена положительная динамика показателей кожного процесса в обеих группах. При сравнительном анализе отмечено достоверное снижение медиан BSA (%) на 67%, шкалы зуда 5D на 65%, ДИКЖ на 70% в гр.1 по сравнению с 10%, 22%, 20% в гр.2, соответственно, за оцениваемый период (рис. 2).

Подгрупповой анализ по степени тяжести КТ выявил ухудшение состояния со стороны кожных покровов в гр.2 у 13,3% пациентов, часть пациентов (5%) перешла из 1 степени тяжести во 2 степень тяжести, в то время как в гр.1 отрицательная динамика не была зафиксирована, тем самым ни одному из наблюдаемых пациентов не потребовалось снижения дозы и прерывания курса основной противоопухолевой лекарственной терапии.

Важным критерием эффективности поддерживающей терапии является отсутствие эпизодов редукции дозы и перерывов в приеме препаратов для купирования степени тяжести поражения кожных покровов. В гр.2 у 9% пациентов проведена редукция дозы основной противоопухолевой терапии, у 5% перерыв, когда в гр.1 подобных эпизодов не отмечалось ввиду стабильности состояния.

При помощи удаленного мониторинга нам удалось организовать постоянное наблюдение за состоянием здоровья у всех пациентов гр.1, а также оценить динамику их состояния в контрольной точке – 100% явка, в отличие от гр.2, где 10,6% пациентов пропустили контрольную явку по причине ухудшения соматического состояния или территориальной удаленности. Нестабильные посещения и контроль состояния отмечались на протяжении всего 4-недельного периода

в гр.2, что являлось одной из причин утяжеления состояния. Таким образом, положительная динамика в виде уменьшения степени тяжести поражения кожи отмечалась в 48% случаев в гр.1 и в 10% случаев в гр.2. (рис. 3).

Оценка удовлетворенности использования приложения пациентами в рамках анализа В2С показала полную удовлетворенность у 91,4% опрошенных, что отражает высокую удовлетворенность качеством получаемой ими помощи и удобством дистанционных медицинских услуг (рис. 4). При анализе трудности в использовании приложения возникли у 5,7% пациентов (рис. 5). Среди основных причин можно отметить: отсутствие стабильного подключения к интернету, пациенты старшей возрастной группы. Все 100% пациентов, высказались утвердительно при ответе на вопрос «Если Вам вновь потребуется обратиться за помощью, воспользуетесь ли Вы нашей службой?».

Обсуждение

На сегодняшний день удаленный мониторинг в рамках телемедицинских технологий имеет значительные перспективы, так как позволяет повысить доступность, качество и безопасность медицинской помощи и является развивающимся направлением цифрового здравоохранения.

В нашем исследовании мы приводим результаты тестирования системы удаленного мониторинга онкологических пациентов с КТ при помощи программы поддержки пациентов “Здоровая кожа” для оказания поддерживающей терапии. Проведенный анализ результатов исследования позволяет сделать вывод о перспективности использования данного метода, так как именно в группе удаленного мониторинга (гр.1) определялась выраженная положительная динамика по учетным параметрам, что позволило достаточно быстро добиться стабильного состояния со стороны кожных покровов без эпизодов утяжеления, продолжать основную противоопухолевую лекарственную терапию в полном объеме. Необходимо отметить, что в гр.1 улучшение показателей напрямую коррелировало с улучшением повседневной активности пациентов, общим самочувствием и настроением, что в свою очередь значительно повлияло на качество жизни пациентов (ДИКЖ).

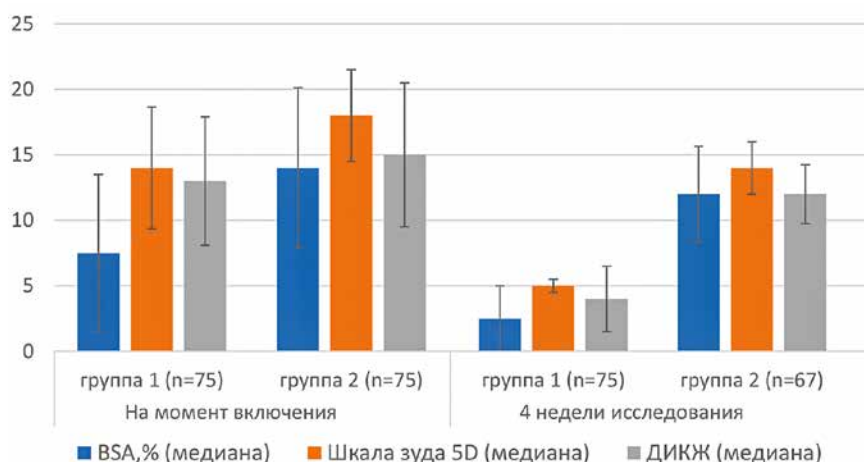
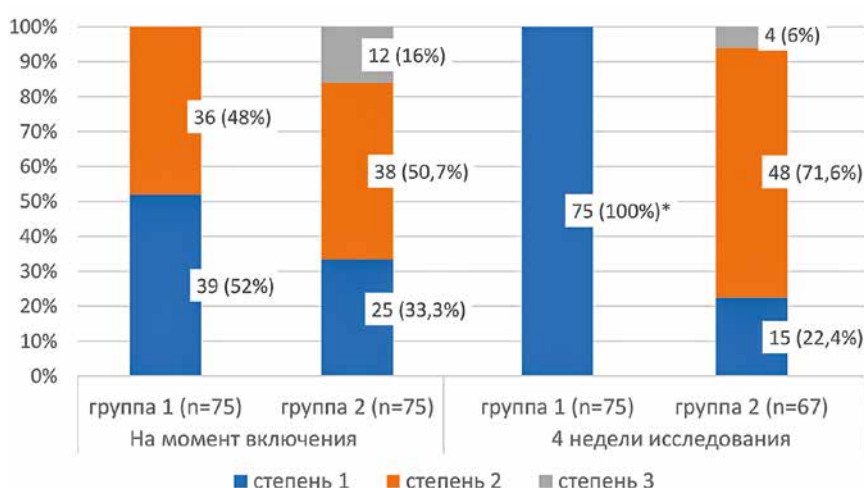


Рисунок 2. Показатели выраженности кожной токсичности и ДИКЖ на момент включения и через 4 недели (медиана и интерквартильный размах). Примечание: BSA (Body Surface Area), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни).



Примечание: * – различия статистически значимы при парном сравнении изменений структуры в каждой из групп с помощью критерия Хи-квадрат ($p < 0,05$).

Рисунок 3. Степени тяжести кожной токсичности на момент включения и через 4 недели (N (%))



Рисунок 4. Оценка качества телемедицинской помощи по 5-балльной шкале



Рисунок 5. Выявление трудностей при дистанционном консультировании.

Пациенты гр.1 имели возможность оставлять комментарии и выходить на связь с врачом в удобное время, что способствовало повышению комплаенса пациентов к процессу лечения, своевременному реагированию на ухудшение состояния с последующей незамедлительной коррекцией терапии, в отличие от гр.2, где ухудшение состояния со стороны кожных покровов в лучшем случае приводило к внеплановым консультациям, что доставляло дополнительные трудности, особенно для пациентов из отдаленных регионов, где сохраняется нехватка в отношении

ассоциированных дерматологов, в худшем – утяжелению степени кожной токсичности с последующим снижением дозы или паузой противоопухолевой лекарственной терапии.

Применение телемедицинских технологий в рамках оказания поддерживающей терапии позволяло минимизировать количество амбулаторных посещений, снижая риск передачи вирусной инфекции у пациентов онкологического профиля, тем самым обеспечивая эпидемиологическую безопасность данной категории пациентов.

Необходимо отметить, что доступность образовательного курса в приложении, содержащего информацию о причинах и вариантах возникновения кожной токсичности, профилактических мероприятиях, способствовало повышению медицинской грамотности пациентов, а также вовлеченных в процесс лечения лиц. Таким образом, удаленный мониторинг онкологических пациентов с КТ может стать эффективным инструментом в практическом здравоохранении для коррекции нежелательных явлений со стороны кожных покровов и достижения жизненно важного терапевтического эффекта основной противоопухолевой терапии.

Учитывая положительные аспекты, данная разработка может быть рекомендована к использованию в учреждениях онкологического и дерматологического профиля, осуществляющих лечение и поддерживающую терапию онкологических пациентов, получающих таргетную и иммунную терапию.

Заключение

В РФ увеличивается число медицинских учреждений, предлагающих услуги дистанционных консультаций, что связано с развитием средств коммуникации на современном этапе. Внедрение системы удаленного мониторинга в клиническую практику позволит своевременно оказывать поддерживающую терапию, отслеживать состояние здоровья и при необходимости корректировать терапию у пациентов онкологического профиля с проявлениями КТ. Данный подход позволит снизить количество необоснованных перерывов и/или редукции дозы основной лекарственной противоопухолевой терапии, а также повысит приверженность пациентов к терапии и качество их жизни.

Сведения об авторах

Габриелян Гаянэ Андраниковна, аспирант¹. E-mail: gaya0412@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9238-4165

Секачева Марина Игоревна, д.м.н., профессор, директор¹. E-mail: sekach_rab@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0015-7094

Орлова Екатерина Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры². E-mail: orlovaderm@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1684-8781

Торчинский Николай Викторович, к.м.н., доцент кафедры³. E-mail: torchinsky75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3835-0842

¹Институт персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²Кафедра кожных и венерических болезней В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³Кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Габриелян Гаянэ Андраниковна. E-mail: gaya0412@mail.ru

Для цитирования: Габриелян Г.А., Секачева М.И., Орлова Е.В., Торчинский Н.В. Возможности использования системы удаленного мониторинга для коррекции кожной токсичности у пациентов онкологического профиля. Медицинский алфавит. 2024; (25): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-38-42>

Список литературы / References

1. Lacouture ME, Sibaud V, Anadkat MJ, Kaffenberger B, Leventhal J, Guindon K, Abou-Alfa G. Dermatologic Adverse Events Associated with Selective Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: Overview, Prevention, and Management Guidelines. *Oncologist*. 2021; (26): 316–326. doi: 10.1002/onco.13552.
2. Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, Bai L, Bian Y. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol*. 2023. (14): 1167975. doi: 10.3389/fimmu.2023.1167975.
3. Kafatos G, Dube S, Burdon P, Demonty G, Flinois A, Leclerc M, Lowe K, Feudjo-Teple M, Segeert S. Management of EGFR Inhibitor-induced Skin Toxicity and Factors Impacting Patients' Adherence to Skin Toxicity Treatment: Health Care Provider and Patient Surveys in European Oncology Centers. *Clin Colorectal Cancer*. 2020. (2): 100–108. doi: 10.1016/j.clcc.2020.01.001.
4. Варламова С.Е., Антимоник Н.Ю., Козлова Н.М., Макеев Ю.М., Бердов Б.А., Болотина Л.В., Владимиров А.Ю., Феоктистова П.С., Орлова Е.В., Птушкин В.В. Отечественный опыт профилактики и лечения проявлений кожной токсичности у пациентов мКРР, получающих ингибиторы EGFR, на примере препарата панитумумаб. Злокачественные опухоли. 2013. (7): 42–51. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2013-3-42-50>
5. Varlamova S. E., Antimonik N. Yu., Kozlova N. M., Makeev Yu. M., Berdov B. A., Bolotina L. V., Vladimirova A. Yu., Feoktistova P. S., Orlova E. V., Ptushkin V. V. Domestic experience in the prevention and treatment of skin toxicity manifestations in patients with mCRC receiving EGFR inhibitors, using panitumumab as an example. *Malignant tumors*. 2013. (7): 42–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2013-3-42-50>
6. Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology*. 2007; (72): 152–9. doi: 10.1159/000112795.
7. Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему. Опухоли головы и шеи. 2021. (4): 97–109. doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109.
8. Polonskaya A. S., Shatikhina E. A., Kruglova L. S. Dermatological adverse events of epidermal growth factor receptor inhibitors: a modern view of an interdisciplinary problem. *Head and Neck Tumors*. 2021. (4): 97–109. (In Russ.). doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109.
9. Шатохина Е.А., Туркина А.Г., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl. Гематология и трансфузиология. – 2020. – Том 65, № 2. С. 154–173.
10. Shatikhina E. A., Turkina A. G., Kruglova L. S. Dermatological adverse events of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Hematology and transfusiology*. – 2020. – Volume 65, No. 2. P. 154–173. (In Russ.).
11. Фадеева Е.В. Онкологическая помощь в условиях пандемии COVID-19. Социологическая наука и социальная практика. 2021. (1): 61–73. doi: 10.19181/snsp.2021.9.1.7874
12. Fadeeva E. V. Oncological care in the context of the COVID-19 pandemic. *Sociological science and social practice*. 2021. (1): 61–73. (In Russ.). doi: 10.19181/snsp.2021.9.1.7874
13. Пржедешская Н.В., Пржедешский Ю.В. Цифровизация как основа обеспечения онкологической службы в России. Вестник Ростовского государственного экономического университета (РИНХ). 2020. (1): 51–55.
14. Przhedetskaya N. V., Przhedetsky Yu. V. Digitalization as a basis for providing oncology services in Russia. *Bulletin of the Rostov State University of Economics (RINH)*. 2020. (1): 51–55. (In Russ.).
15. Ганцев Ш.Х., Меньшиков К.В. Онкологическая служба в условиях пандемии Covid-19. Креативная хирургия и онкология. 2020. (3): 233–240. doi: 10.24060/2076-3093-202010-3-233-240
16. Gancev Sh. Kh., Menshikov K. V. Oncology service in the context of the Covid-19 pandemic. *Creative surgery and oncology*. 2020. (3): 233–240. (In Russ.). doi: 10.24060/2076-3093-202010-3-233-240
17. Сиротина А.С., Кобякова О.С., Деев И.А., Бойков В.А., Барановская С.В., Шибалков И.П., Дмитриев С.В. Удаленный мониторинг состояния здоровья. Аналитический обзор. Социальные аспекты здоровья населения. 2022. (2). doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-2-1
18. Sirotnina A. S., Kobayakova O. S., Deev I. A., Boykov V. A., Baranovskaya S. V., Shibalkov I. P., Dmitriev S. V. Remote monitoring of health status. *Analytical review. Social aspects of population health*. 2022. (2). (In Russ.).
19. Дмитриев С.В., Комарь П., Шадеркин И., Ледаева А., Болотова С. Системы удаленного мониторинга пациентов. 2021. Evercare.ru [Internet]. <https://evercare.ru/news/sistemy-udalennogo-monitoringa-pacientov>
20. Dmitriev S. V., Komar P., Shaderkin I., Ledyeva A., Bolotova S. Remote patient monitoring systems. 2021. Evercare.ru [Internet]. <https://evercare.ru/news/sistemy-udalennogo-monitoringa-pacientov>
21. Ehsani F, Hosseini M. Consumer Segmentation Based on Location and Timing Dimensions Using Big Data from Business-to-Customer Retailing Marketplaces. *Big Data*. 2023 Oct 30. doi: 10.1089/big.2022.0307.

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

About authors

Gabrielian Gayane A., graduate student¹. E-mail: gaya0412@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9238-4165

Sekacheva Marina I., DM Sci (habil.), professor, director¹. E-mail: sekach_rab@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0015-7094

Orlova Ekaterina V., PhD Med., associate professor at Dept². E-mail: orlovaderm@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1684-8781

Torchinsky Nikolay V., PhD Med., associate professor at Dept³. E-mail: torchinsky75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3835-0842

¹Institute of Personalized Oncology at World-Class Research Center "Digital biodesign and personalized healthcare", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Department of Dermatology and Venereology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Gabrielian Gayane Andranikovna. E-mail: gaya0412@mail.ru

For citation: Gabrielian G. A., Sekacheva M. I., Orlova E. V., Torchinsky N. V. Possibilities of remote monitoring to manage skin toxicity in oncology patients. *Medical alphabet*. 2024; (25): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-38-42>



Эффективная комбинированная терапия телогенового выпадения волос

Е. А. Шатохина^{1,2}, М. В. Халдина³, С. Р. Майрансаева¹, О. Ю. Ключина¹, А. В. Безбородова¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

³Клиника здоровья имени М. Я. Мудрова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Телогеновое выпадение волос – одна из самых распространенных форм алопеций, связанная с нарушением фаз цикла роста волоса – преждевременным переходом волосяного фолликула в фазу телогена. Основной причиной являются воздействие триггерных факторов: повышенный уровень стресса и перенесенные заболевания. Задачей терапии является пролонгация фазы анагена и стимуляция роста волос.

Цель. Изучить эффективность метода комбинированной терапии телогеновой алопеции с использованием косметических средств для роста волос и биологически активных добавок.

Методы. В исследовании приняли участие 20 пациентов с установленным диагнозом телогеновой алопеции, которые получали терапию наружными косметическими препаратами «Time to Grow» и биологически активные добавки (БАД) «Густые и крепкие волосы» в течение 9 недель. Эффективность лечения оценивали спустя 3, 6 и 9 недель от начала лечения.

Результаты. Проведенный анализ результатов исследования показал достоверно значимые изменения в показателях трихоскопии у пациентов, с телогеновой алопецией, доказывающие эффективность применения косметических средств для роста волос ($p < 0,05$). В последней контрольной точке исследования наблюдалось снижение выпадения волос у 100 % испытуемых, улучшение их качества и увеличение объема. Анкетирование исследуемых, оценивающее их субъективные ощущения, продемонстрировало удовлетворенность применённым лечением, а также приверженность терапии.

Заключение. Применение средств для роста волос и БАД «Time to Grow» имеет доказанную эффективность в терапии телогенового выпадения волос.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: телогеновая алопеция, телогеновое выпадение волос, лечение телогеновой алопеции, лосьоны для роста волос, диффузная алопеция, БАД для волос

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

Effective combination therapy for telogen hair loss

E. A. Shatokhina^{1,2}, M. V. Khaldina³, S. R. Mayransaeva¹, O. Yu. Klyushina¹, A. V. Bezborodova¹

¹Central State Medical Academy of the Affairs of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³M.I. Mudrov Health Clinic, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Telogen hair loss is one of the most common forms of alopecia, associated with a disruption in the phases of the hair growth cycle – specifically, the premature transition of the hair follicle into the telogen phase. The primary causes are the influence of triggering factors such as increased stress levels and previous illnesses. The main goal of therapy is to prolong the anagen phase and stimulate hair growth through the use of topical peptides and a multivitamin complex.

Objective. To study the effectiveness of a hair growth restoration method in the treatment of telogen alopecia using cosmetic hair growth products and dietary supplements.

Methods. The study involved 20 patients diagnosed with telogen alopecia who received treatment with the topical cosmetic products «Time to Grow» and the dietary supplement «Thick and Strong Hair» for 9 weeks. The effectiveness of the treatment was assessed at 3, 6, and 9 weeks after the start of therapy.

Results. The analysis of the study showed statistically significant changes in trichoscopy indicators in patients with telogen alopecia, demonstrating the effectiveness of using hair growth cosmetics ($p < 0,05$). At the final assessment point, a reduction in hair loss was observed in 100 % of the subjects, along with improvements in hair quality and volume. A survey evaluating the participants' subjective experiences demonstrated satisfaction with the treatment and adherence to the therapy.

Conclusion. The use of hair growth products and the dietary supplement «Time to Grow» has proven effectiveness in the treatment of telogen hair loss.

KEYWORDS: telogen alopecia, telogen hair loss, treatment of telogen alopecia, hair growth lotions, diffuse alopecia, dietary supplements for hair

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there are no obvious and complex issues related to the publication of the articles in this document.

Телогеновая алопеция является одной из наиболее распространенных форм выпадения волос, характеризующейся преждевременным переходом волосных фолликулов в фазу телогена, что приводит к значительной потере волос и негативно отражается на качестве жизни пациентов [1].

В зависимости от продолжительности процесса телогеновое выпадение делится на острое и хроническое. Острая телогеновая алопеция характеризуется выпадением, продолжающимся менее шести месяцев, которое, как правило, начинается через два-три месяца после воздействия провоцирующего фактора. Однако примерно в 33 % случаев

причина остаётся неизвестной [2]. Под хронической телогеновой алопецией подразумевают телогеновую потерю волос, длящуюся более 6 месяцев [3]. Это заболевание в основном поражает женщин среднего возраста, на долю которых, по некоторым данным, приходится 97,7% и имеет длительное волнообразное течение [4].

К основным провоцирующим факторам относятся острые лихорадочные заболевания, хирургические вмешательства, гормональные изменения, инфекционные заболевания и дисфункция щитовидной железы. Кроме этого, результаты исследований свидетельствуют о том, что 6,7% женщин страдают желездефицитной анемией, 30,7% имеют дефицит витамина B12, 4,4% – дефицит фолиевой кислоты, а 72,2% имеют низкий уровень витамина Д [5].

На молекулярном уровне этиологические факторы могут нарушать гомеостаз в волосяных фолликулах вследствие изменения баланса факторов роста и других медиаторов под влиянием различных метаболических нарушений и нейроэндокринных сигналов. Научные исследования также указывают на участие окислительного стресса, нарушения микроциркуляции и трофики волосяного фолликула в патогенезе телогеновой алопеции [6]. Эти нарушения приводят к преждевременной индукции катагена, ускоряя переход волос в фазу телогена [7]. К сожалению, в настоящее время, несмотря на понимание этиологии и механизмов телогеновой алопеции, крайне сложно исключить воздействие некоторых триггерных факторов, таких как психоэмоциональные нагрузки, вирусные инфекции, а также лекарственные препараты, принимаемые некоторыми пациентами пожизненно по медицинским показаниям. В лечении телогеновой алопеции используют преимущественно витаминные комплексы, дерматокосметические средства и метода физиотерапии [8,9,10].

Множество задействованных механизмов подчеркивает сложность патофизиологии данного состояния, что открывает перспективы для разработки более эффективных методов терапии, направленных на удлинение фазы анагена, сокращение фазы телогена, предотвращение инволютивных процессов сально-волосяного фолликула, улучшение микроциркуляции и обменных процессов, что и является обоснованием проведения настоящего исследования.

Актуальность проблемы телогеновой алопеции также обусловлена ее широкой распространенностью, множеством провоцирующих факторов, недостаточной эффективностью традиционных методов лечения и высокой социальной значимостью для пациента.

Цель

Изучить эффективность комбинированного метода терапии телогеновой алопеции с использованием косметических средств для роста волос и биологических активных добавок.

Материалы и методы

В интервенционном одноцентровом проспективном клиническом исследовании приняли участие 20 пациентов. Критерии включения: пациенты с телогеновой алопецией 20–60 лет с жалобами на усиленное выпадение

волос, замедление роста волос, ухудшение качества волос, истончение и снижение густоты волос вне зависимости от зоны волосистой части головы. Критерии не включения: другие виды алопеции (андрогенетическая, ятрогенная, гнездная, рубцовая), нарушение функции щитовидной железы, анемия, острые воспалительные процессы.

До начала терапии (0 точка) осуществляли сбор анамнеза, клинический осмотр и дерматоскопию кожи волосистой части головы, тракционную пробу (Hair pull test). Состояние волос и кожи головы оценивали с помощью аппаратов FotoFinder и Aramo Smart Wizard, позволяющих определить общую плотность волос, процент vellusных, анизотрихоз, число одинарных, двойных, тройных фолликулярных юнитов, диаметр волос, оценить состояние кожи волосистой части головы (ксероз, себорея). Субъективную оценку проводили путем анкетирования с вопросами по состоянию волос, бровей и ногтей до начала терапии, подписывали письменное информированное согласие, данные вносились в индивидуальную регистрационную карту.

Комбинация косметических средств включала в себя: регулятор роста волос DNA-Peptide Time to Grow 3 раза в неделю, поляризованного стимулирующего лосьона Time to Grow 3 раза в неделю, маски-пешампуня «Глубокое очищение» этого же производителя 1 раз в неделю при сухой коже и 2 раза в неделю при жирной коже, восстанавливающей маски для волос и БАД «Густые и крепкие волосы» по 2 капсулы в день. Лосьоны чередовали через день и один день в неделю лосьоны не использовали. Общий курс лечения составил 9 недель.

Эффективность терапии оценивали спустя 3, 6 и 9 недель от начала лечения (1, 2 и 3 точки). Оценка проводилась путем сравнения результатов тракционной пробы, состояния волос и кожи головы на аппаратах FotoFinder, Aramo Smart Wizard, результатов анкетирования по качеству продукции и развитию нежелательных явлений, результатов опросника по субъективной оценке состояния волос, бровей и ногтей в ходе терапии.

Данные, полученные в результате клинических и инструментальных методов обследования, вносились в разработанную стандартизованную карту обследования. Оценка препаратов проводилась по разработанной шкале, где за 1 бал принималось недостаточное эргономические и эстетические свойства – за 5 отличные свойства косметических препаратов. Анализ данных проводился с помощью программной системы STATISTICA 13.0. Для обработки результатов был произведен расчет выборочной средней $\pm$ стандартная ошибка выборочного среднего SD. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу, $p \leq 0,05$. Для визуализации данных использовалась библиотека Plotly – библиотека для создания интерактивных графиков.

Результаты

До начала терапии (0 точка) были выявлены триггерные факторы заболевания. По результатам анкетирования стресс и перенесенные острые вирусные заболевания являются основными причинами выпадения волос. Также

пациенты отметили влияние системных препаратов (антидепрессанты, статины, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы), беременность, миграцию (рис. 1).

Эффективность средств для роста волос оценивали на всех этапах исследования. Исследование эффективности комплексной терапии препаратами «Time to grow» и БАД «Густые и крепкие волосы» показало статистически значимые различия по ряду признаков телогеновой алопеции. Все пациенты отметили уменьшение выпадения волос к 9 неделе терапии. Также пациенты отмечали положительную динамику в отношении увеличения объема и улучшения качества волос в 95 и 80 %, соответственно спустя 9 недель от начала лечения (табл. 1).

Проведение пробы Hair pull test является одним из критериев эффективности терапии: тест оказался отрицательным у 75 % и 100 % процентов исследуемых во 2 и 3 контрольных точках соответственно (6 и 9 недели терапии), что демонстрирует положительную динамику клинических проявлений телогеновой алопеции и представлено в таблице 2.

При оценке показателей динамики трихоскопических показателей на аппарате FotoFinder Trichoscale pro отмечены статистически значимые показатели увеличения количества волос и суммарной толщины стержня волоса (с $163,3 \pm 49,1$ до $196,2 \pm 44,3$ мм/см² $p = 0,04$ между точками контроля 0 и 3), а также снижения количества vellus-волос (с $16,6 \pm 6,2$ до $9,5 \pm 4,2$ $p = 0,0002$ между точками контроля 0 и 3) в лобно-теменной и височных зонах (рис. 2).

К концу курса лечения у пациентов отмечалась тенденция к росту волос: увеличение общего количество двойных и тройных юнитов, при снижении общего числа одиночных фолликулов на 1 см² – данный показатель влияет на плотность волос и является критерием положительной динамики в процессе лечения (рис. 3).

При оценке характеристик состояния кожи волосистой части головы, по окончании терапии препаратами для роста волос, у части пациентов уменьшились признаки десквамации эпидермиса и жирной себореи (рис. 4).

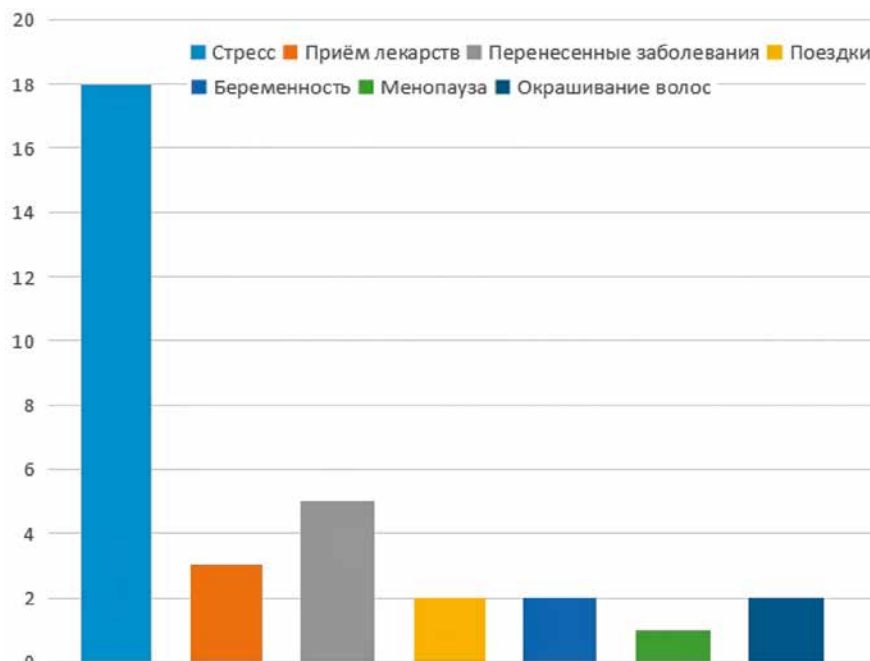


Рисунок 1. Связь с началом заболевания, абс.

Таблица 1
Динамика субъективных показателей у пациентов с телогеновой алопецией

Критерии	3 нед от начала лечения n (%)	6 нед от начала лечения n (%)	9 нед от начала лечения n (%)
Уменьшение выпадения волос	14 (70%)	19 (95%)	20 (100%)
Улучшение качества волос	11 (55%)	12 (60%)	16 (80%)
Увеличение объема	13 (65%)	16 (80%)	19 (95%)
Улучшение качества кожи и ногтей	5 (25%)	6 (30%)	6 (30%)

Таблица 2
Данные проведенной тракционной пробы (Hair pull test)

	0 точка (n 20)	1 точка (n 20)	2 точка (n 20)	3 точка (n 20)	p
Количество волос	9, 5±3,3	5,9±3	2,1±1,9	2,05±2	0,001

Примечание: p – достоверное различие между контрольными точками 0 и 3.

Клинический пример

Пациентка К., 25 лет. Жалобы на диффузное выпадение волос, которое отмечает уже больше полугода. Связывает с сильным стрессом, особенно во время сессий. Также отмечает повышенную сухость и зуд кожи головы. Самостоятельно не лечилась, за помощью к врачу не обращалась. Status localis: диффузное поредение волос в теменной и височной областях, кожа волосистой части головы с признаками ксероза. Тракционный тест положительный (от 10 до 12 волос). При диагностике на аппарате FotoFinder Trichoscale pro отмечается увеличенное количество vellus-волос и одинарных волосяных фолликулов. Назначена комбинированная терапия в течение 9 недель (маска-прешампунь, лосьон № 1, лосьон № 2, поливитаминный комплекс). После проведенной терапии пациентка отмечает улучшение. Тракционные пробы по истечению терапии отрицательные. Увеличилось количество волос и двойных волосяных фолликулов, что свидетельствует в пользу эффективности терапии и клинического выздоровления.

По окончании терапии анализ анкетирования исследуемых показал высокую удовлетворенность косметическими препаратами Time to grow, их эргономичными и эстетическими свойствами (рис. 5), приверженность терапии как топическими,

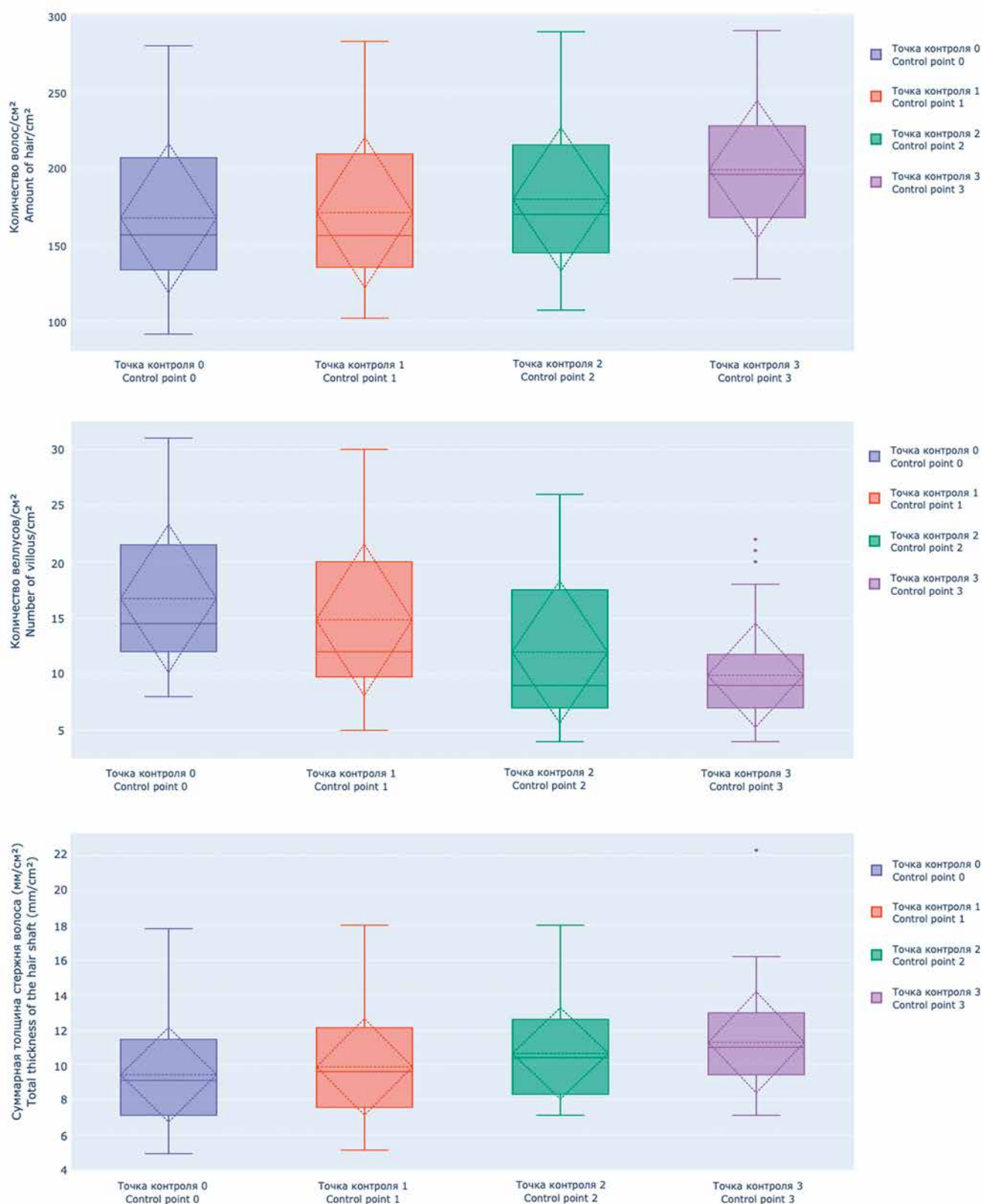


Рисунок 2. Динамика объективных показателей (количество волос, количество vellus-волос, суммарная толщина волос), оцененных на аппарате FotoFinder Trichoscale pro (контрольные точки исследования – 0, 1, 2, 3).

так и системными средствами. Нежелательные явления (тошнота, тяжесть) при приеме БАД «Густые и крепкие волосы» отмечались у 2 исследуемых пациентов. После корректировки применения с разделением суточной дозировки на 2 приема пациенты продолжили терапию, отмечая нивелирование нежелательных явлений.

Заключение

На сегодняшний день в лечении телогеновой алопеции актуальным является разработка новых эффективных методов терапии, направленных на удлинение фазы анагена, предотвращение инволютивных процессов сально-волосяных фолликулов.

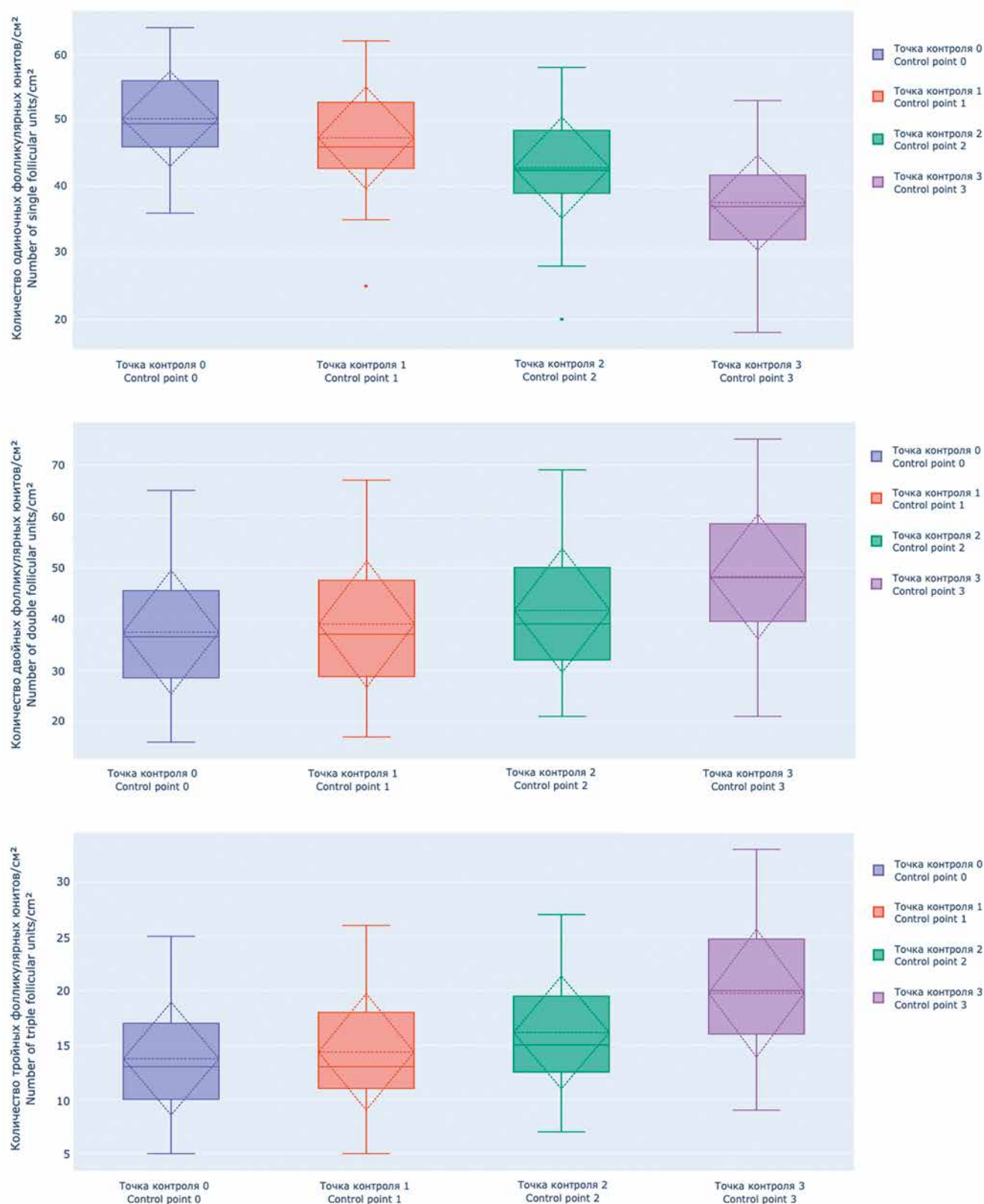


Рисунок 3. Динамика объективных показателей (количество одиночных, двойных и тройных юнитов), оцененных на аппарате FotoFinder Trichoscale pro (контрольные точки исследования – 0,1,2,3)

Результаты исследования демонстрируют эффективность комплексного подхода к лечению телогеновой алопеции, включающего применение наружных косметических средств для роста волос «Time to grow» в сочетании с поливитаминным комплексом «Густые и крепкие волосы».

Клинически подтверждена положительная динамика роста волос у пациентов, принимавших участие в исследовании. По трихоскопическим показателям отмечается статистически значимое увеличение количества волос и суммарной толщины стержня волоса, а также снижения количества vellusных волос в лобно-теменной

- На 30% сократилось число пациентов с десквамацией эпидермиса



Диаграмма тенденции снижения наличия признака десквамации эпидермиса

- Уменьшилось количество пациентов с признаками жирной себореи (до 5%)

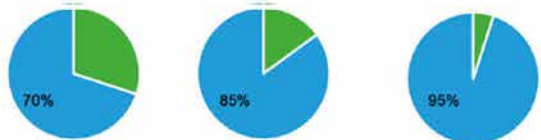


Диаграмма тенденции снижения наличия признака жирной себореи

■ Да
■ Нет



Пациентка В. 28 лет. Трихоскопия FotoFinder x20. Десквамация эпидермиса кожи ВЧГ.



9 неделя терапии Трихоскопия FotoFinder x20. Отсутствие десквамации эпидермиса.



Пациентка В. 24 лет. Трихоскопия FotoFinder x20. Жирная себорея кожи ВЧГ.



9 неделя терапии Трихоскопия FotoFinder x20. Отсутствие жирной себореи.

Рисунок 4. Оценка состояния кожи волосистой части головы до начала терапии и после 3 и 9 недель терапии. Трихоскопическая картина до начала терапии и после завершения

Таблица 3

Динамика трихоскопических показателей пациента

(Сокращения: ОФЮ – одиночные фолликулярные юниты, ДФЮ – двойные фолликулярные юниты, ТФЮ – тройные фолликулярные юниты).

Динамика показателей (лобно-теменная зона):

	0 точка	1 точка	2 точка	3 точка
Кол-во волос/см ²	240,2	247	251,3	274
Кол-во vellus/см ²	12	10	7	7
ОФЮ/см ²	43	41	37	33
ДФЮ/см ²	53	55	59	63
ТФЮ/см ²	19	20	23	26
Сум толщина мкм	12,1	12,6	13,3	13,3
Pull-test	12	7	3	3

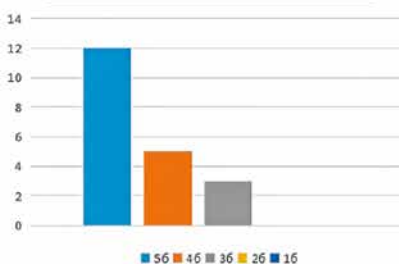
До начала терапии

9 неделя терапии



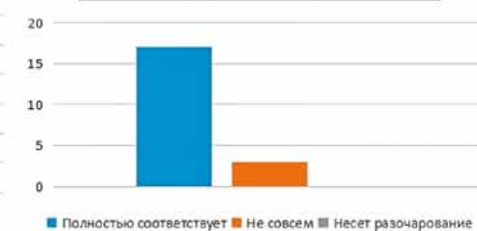
Пациентка К. 25 лет – жалобы на выпадение волос 1,5 года

Оценка косметических препаратов Time to grow в целом



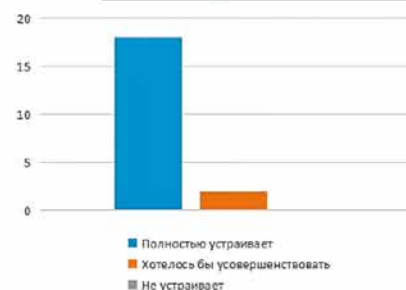
■ 56 ■ 46 ■ 36 ■ 26 ■ 16

Соответствие качества косметических препаратов Time to grow ожиданиям



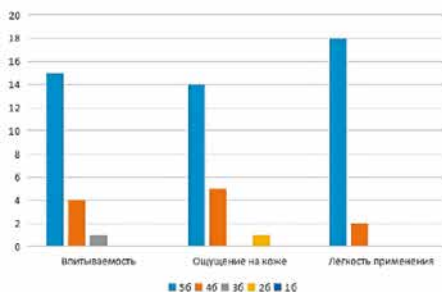
■ Полностью соответствует ■ Не совсем ■ Несет разочарование

Упаковка и удобство пользования



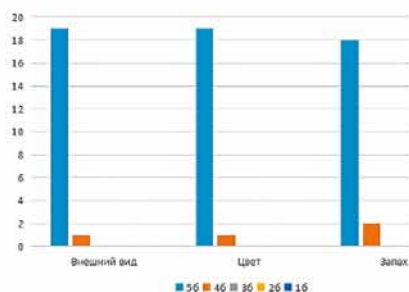
■ Полностью устраивает ■ Хотелось бы усовершенствовать ■ Не устраивает

Эргономические свойства



■ 56 ■ 46 ■ 36 ■ 26 ■ 16

Эстетические свойства



■ 56 ■ 46 ■ 36 ■ 26 ■ 16

Рисунок 5. Оценка косметических препаратов Time to grow эргономические и эстетические свойства (шкала 1–5)

и височных зонах. Кроме этого, пациенты отмечали улучшение качества жизни, связанное с повышением самооценки и снижением стресса, вызванного потерей волос.

Таким образом, комплексное лечение телогеновой алопеции, которое включает использование наружных препаратов и прием поливитаминного комплекса, представляет собой эффективный и безопасный способ, способствующий улучшению состояния волос и повышению качества жизни пациентов.

Список литературы / References

1. Шатохина Е. А., Круглова Л. С., Полонская А. С. Диффузная алопеция: триггерные факторы и лечение. – Фарматека. – 2019; 8: 18–21. Shatokhina E. A., Kruglova L. S., Polonskaya A. S. Diffuse alopecia: trigger factors and treatment. – Pharmateka. – 2019; 8: 18–21. (In Russ.).
2. Asghar F, Shamim N, Farooque U, Sheikh H, Aqeel R. Telogen Effluvium: A Review of the Literature. *Cureus*. 2020 May 27;12(5):e8320. doi: 10.7759/cureus.8320. PMID: 32607303; PMCID: PMC7320655.
3. Круглова Л. С., Гисмиева А. В. Диффузная телогеновая алопеция. Медицинский вестник МБД. – 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.).
4. Dauntan A, Harries M, Sinclair R, Paus R, Tosti A, Messenger A. Chronic Telogen Effluvium: Is it a Distinct Condition? A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jul;24(4):513–520. doi: 10.1007/s40257-023-00760-0. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37052778.
5. Yorulmaz A, Hayran Y, Ozdemir AK, Sen O, Genc I, Gur Aksoy G, Yalcin B. Telogen effluvium in daily practice: Patient characteristics, laboratory parameters, and treatment modalities of 3028 patients with telogen effluvium. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Jun;21(6):2610–2617. doi: 10.1111/jocd.14413. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449961.
6. Hughes EC, Syed HA, Saleh D. Telogen Effluvium. 2024 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 28613598.
7. Rebora A. Telogen effluvium: a comprehensive review. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2019 Aug 21;12:583–590. doi: 10.2147/CCID.S200471. PMID: 31686886; PMCID: PMC6709511.
8. Круглова Л. С., Котенко К. В., Корчажнина Н. Б., Турбовская С. Н. Методы физиотерапии в детской дерматологии. Москва, 2017. Kruglova L. S., Kotenko K. V., Korchazhnikina N. B., Turbovskaya S. N. *Physiotherapy methods in pediatric dermatology*. Moscow, 2017. (In Russ.).
9. Потеев Н. Н., Круглова Л. С. Лазер в дерматологии и косметологии. (3-е издание дополненное) 978-5-906099-91-4, 2018. Potekhaev N. N., Kruglova L. S. *Laser in dermatology and cosmetology*. (In Russ.). (3rd edition supplemented) 978-5-906099-91-4, 2018.
10. Шептий О. В., Круглова Л. С., Корчажнина Н. Б., Котенко К. В., Яменсков В. В. Механизмы действия различных лазеров и дифференцированные показания к их применению (Обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. С. 156. Sheptiy O. V., Kruglova L. S., Korchazhnikina N. B., Kotenko K. V., Yamenskov V. V. Mechanisms of action of various lasers and differentiated indications for their use (Literature review). *Bulletin of new medical technologies*. Electronic publication. 2014. No. 1. P. 156. (In Russ.).

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, ведущий научный сотрудник отдела внутренних болезней Медицинского научно-образовательного института². E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Халдина Мария Владимировна, к.м.н., дерматовенеролог, физиотерапевт, главный врач³. E-mail: Mariahalдина@gmail.com. ORCID: 0009-0007-7560-5601

Майрансаева София Руслановна, врач-аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: sofia.mairansaeva@gmail.com. ORCID: 0009-0000-8395-734X

Клюшина Оксана Юрьевна, врач-ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: klyushina.oksana@gmail.com. ORCID: 0009-0002-8508-6300

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

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

³Клиника здоровья имени М. Я. Мудрова, Москва, Россия

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

About authors

Shatokhina Evgeniya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹, leading researcher at Dept of Internal Medicine, Medical Scientific and Educational Institute². E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Khaldina Maria V., PhD Med, dermatovenereologist, physiotherapist, chief physician³. E-mail: Mariahalдина@gmail.com. ORCID: 0009-0007-7560-5601

Mayransaeva Sofia R., postgraduate student at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: sofia.mairansaeva@gmail.com. ORCID: 0009-0000-8395-734X

Klyushina Oksana Yu., resident physician at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: klyushina.oksana@gmail.com. ORCID: 0009-0002-8508-6300

Bezborodova Anna V., postgraduate physician at Dept Department of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: bezborodova98@yandex.ru. ORCID: 0009-0007-6213-9496

¹Central State Medical Academy of the Affairs of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³M.I. Mudrov Health Clinic, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Шатохина Е. А., Халдина М. В., Майрансаева С. Р., Клюшина О. Ю., Безбородова А. В. Эффективная комбинированная терапия телогенового выпадения волос. Медицинский алфавит. 2024; (25): 43–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-43-49>

For citation: Shatokhina E. A., Khaldina M. V., Mayransaeva S. R., Klyushina O. Yu., Bezborodova A. V. Effective combination therapy for telogen hair loss. *Medical alphabet*. 2024; (25): 43–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-43-49>



Псориаз и онкология: есть ли выход?

Е. А. Шатохина^{1,2}, Д. Н. Кушкин³, В. В. Андреева^{3,4}, М. А. Бобров³, А. Д. Комарова²,
А. С. Бридан-Ростовская², Л. С. Круглова²

¹ФГБУ «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова», Москва

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

³ООО «Клиника кожи», Москва

⁴ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва

⁵ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

РЕЗЮМЕ

При тяжелом течении псориаза требуется системная терапия, однако количество исследований по применению генно-инженерных биологических препаратов в группе пациентов с существующим или имеющимся в анамнезе онкологическим заболеванием ограничено, что создает трудности в назначении этой группы препаратов. Представленный клинический случай демонстрирует междисциплинарное взаимодействие дерматологов и хирургов-онкологов. Пациенту с диагнозом псориаз, псориатический артрит и базальноклеточная карцинома проведена успешная терапия ингибитором ИЛ-23 рисанкизумабом, который продемонстрировал высокую безопасность и эффективность в лечении псориаза, и оперативное удаление базальноклеточного рака по методу микрографической хирургии Mohs. Для пациентов с псориазом и существующим или имеющимся в анамнезе онкологическим заболеванием требуется междисциплинарное взаимодействие для определения оптимальной тактики терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, псориатический артрит, рисанкизумаб, ингибитор интерлейкина 23, базалиома, базальноклеточная карцинома, базальноклеточный рак кожи, Mohs хирургия.

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

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме. А также на передачу электронной копии подписанной формы информированного согласия сотрудникам редакции журнала.

Psoriasis and oncology: is there a way out?

E. A. Shatokhina^{1,2}, D. N. Kushkin³, V. V. Andreeva^{3,4}, M. A. Bobrov³, A. D. Komarova²,
A. S. Bridan-Rostovskaya², L. S. Kruglova²

¹Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University

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

³Skin Clinic, Moscow, Russia.

⁴M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

⁵Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

SUMMARY

In severe psoriasis, systemic therapy is required, but the number of studies on the use of biologics drugs in patients with existing or history of cancer is limited, which creates difficulties in prescribing this group of drugs. The presented clinical case demonstrates the interdisciplinary interaction between a dermatologist and an oncologic surgeon. A patient diagnosed with psoriasis, psoriatic arthritis, and basal cell carcinoma underwent successful therapy with the IL-23 inhibitor risankizumab, which has demonstrated high safety and efficacy in the treatment of psoriasis, and surgical removal of the basal cell carcinoma by Mohs micrographic surgery. For patients with psoriasis and an existing or history of cancer, multidisciplinary collaboration is required to determine optimal therapeutic tactics.

KEYWORDS: psoriasis, psoriatic arthritis, risankizumab, interleukin 23 inhibitor, basal cell carcinoma, basalioma, Mohs surgery.

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

Patient consent. The patient voluntarily signed the informed consent form for the publication of personal medical information in an anonymous form. And also, for the transfer of an electronic copy of the signed informed consent form to the editorial staff of the journal.

Введение

Псориаз – хроническое заболевание, патогенез которого обусловлен дисбалансом в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нарушением дифференцировки кератиноцитов и их пролиферации. Заболевание является генетически детерминированным, характеризуется сочетанным поражением опорно-двигательного аппарата, коморбидными патологиями. По разным литературным данным распространенность заболевания

составляет примерно 1–2% населения планеты, что делает псориаз одним из распространенных дерматозов среди дерматологических заболеваний [1].

При среднетяжелом и тяжелом течении псориаза требуется системная терапия, и наиболее эффективной является генно-инженерная биологическая терапия. Однако ограниченное количество исследований по применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в группе пациентов с существующим или имеющимся в анамнезе онкологическим

диагнозом, создает трудности в лечении пациентов с тяжелым течением псориаза и псориатического артрита. Базисные системные препараты, такие как метотрексат, циклоспорин и ацитретин имеют ряд противопоказаний, которые часто диагностируются при оценке состояния пациента в реальной клинической практике. Лечение апремиластом рекомендуется, хотя данные о безопасности получены из патоморфологических исследований в отсутствие долгосрочных исследований в группах населения с анамнезом злокачественных новообразований. Генно-инженерная биологическая терапия на данный момент является основным направлением лечения для достижения длительной ремиссии, позволяющего контролировать течение тяжелого кожного процесса и псориатического артрита, но использование ГИБП у пациентов с онкологией обсуждается [2].

Недавний мета-анализ показал, что у пациентов с псориазом повышенный риск развития онкологических заболеваний, особенно рака кожи и лимфом. Это может быть связано с длительным использованием физических методов лечения (фототерапии), местных и системных иммуносупрессантов, нарушением микрофлоры, участвующей в регуляции иммунного ответа, а также в результате более частого осмотра кожных покровов и выявлении онкопатологии кожи. При лечении ГИБП риск развития онкологических заболеваний по данным исследований не увеличивался [3].

Немеланоцитарный рак кожи (НМРК) – термин, объединяющий все типы злокачественных новообразований, развивающихся не из меланоцитарных клеток [4]. В 2020 году, по данным ВОЗ, было зафиксировано свыше 1,2 млн случаев заболеваемости НМРК [5]. Частота встречаемости базальноклеточного рака (БКР) в структуре НМРК около 80 %, остальные 20 % приходятся на плоскоклеточный рак кожи [5]. Как отмечает ВОЗ в связи с разрушением озонового слоя ожидается рост заболеваемости БКР. По предварительным оценкам снижение уровня озона на 10 % может привести к развитию 300 000 дополнительных случаев немеланоцитарного рака кожи и 4500 случаев меланомы [6, 7].

Учитывая современную тенденцию роста заболеваемости онкологией и отсутствие распространенного клинического опыта применения ГИБП для лечения псориаза у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе, вопрос о возможном применении моноклональных антител у этой группы пациентов остается открытым.

Действующие руководства Европейского дерматологического форума и Британской ассоциации дерматологов рекомендуют 5-летний период, если это возможно, между ремиссией онкологического заболевания и началом терапии ГИБП, а также подчеркивают важность взаимодействия с онкологами [8, 9].

Рекомендации Британского общества ревматологов предусматривают тактику ведения пациентов как на этапе до начала применения ГИБП, так и у тех пациентов, которые уже получают данную терапию. Инициация ГИБП не рекомендуется у пациентов с клиническими признаками онкологического заболевания или находящихся под наблюдением в связи с онкологической патологией за исключением БКР – одного из самых распространенных онкологических заболеваний кожи. У пациентов, которые уже находятся на ГИБП, при

выявлении онкологического заболевания, не относящегося к БКР, следует прекратить терапию. А в случаях, когда у пациента развивается базалиома, возможно продолжение терапии после ее иссечения, однако это решение должно быть основано на анализе соотношения потенциальной пользы и рисков и обсуждении с пациентом [10].

Представленный клинический случай демонстрирует междисциплинарный подход в лечении пациента, оказавшегося в сложной клинической ситуации, – тяжелое течение псориаза и рецидив БКР.

Клинический случай

Пациент, 56 лет, впервые обратился в Университетскую клинику МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова с жалобами на множественные высыпания, локализованные на коже волосистой части головы, ушных раковин, туловища и конечностей

Анамнез заболевания

Псориаз. Из анамнеза известно, что пациент страдает псориазом больше 20 лет. Впервые высыпания появились на волосистой части головы. При обращении к дерматовенерологу диагностирован псориаз, получил рекомендации по использованию наружных средств, отмечал временный положительный эффект, стойкой ремиссии достичь не удавалось. Постепенно псориатический процесс распространился и охватил около 90 % площади поверхности кожного покрова, появились боли в суставах, спустя 9 лет был установлен диагноз псориатический артрит. В октябре 2021 года начата терапия ГИБП препаратом наталимаб (ингибитор ИЛ-17А) согласно инструкции. В результате проведенного лечения отмечал полное разрешение кожного процесса, но в апреле 2022 года пациент самостоятельно отменил терапию наталимабом в связи с рецидивом базальноклеточной карциномы носа, основывая своё решение на возможной взаимосвязи; далее для лечения псориаза использовал наружную терапию топическими глюкокортикостероидами.

Базальноклеточная карцинома. В марте 2021 года у пациента появилось новообразование на коже кончика носа, проживал в этот период в зоне повышенной инсоляции круглогодично. В августе 2021 года на основании гистологического исследования был установлен диагноз базальноклеточная карцинома (подтверждающих документов пациент не предоставил), связи с чем обратился в частную медицинскую клинику, где провели процедуру деструкции новообразования неутонченным методом без дальнейшего гистологического контроля. Спустя некоторое время (октябрь 2021 года) пациент отметил повторное появление образования на коже кончика носа, в связи с чем в апреле 2022 года самостоятельно отменил рекомендованную терапию псориаза наталимабом.

В мае 2023 года обратился в Университетскую клинику МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова с жалобами на распространение псориатических высыпаний, отягощением суставного синдрома, отсутствием длительного положительного эффекта от проводимой местной терапии, увеличением размера базалиомы и значительным ухудшением качества жизни.



Рисунок 1.
Состояние кожного покрова до инициации ГИБП рисанкизумабом

Локальный статус (первичный осмотр)

Псориазический процесс: Кожный процесс носит хронический распространенный симметричный характер; локализован на коже волосистой части головы, ушных раковин, подмышечных впадин, туловища, паховой области, верхних и нижних конечностей; представлен папулами, бляшками, эритемой с инфильтрацией различной выраженности (рис. 1). Поверхность бляшек с умеренным шелушением серебристо-белого цвета. Псориазическая триада положительная. Ногти с признаками псориазической ониходистрофии. На момент первичного осмотра дерматологические индексы: BSA 89%, PASI 47,1, PGA 4, NAPS 114, DLQI 27.

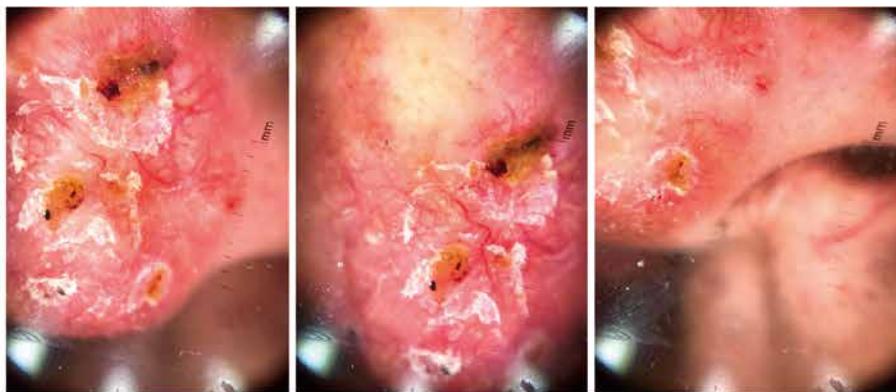
Базальноклеточный рак: кожный процесс ограниченный, локализован на коже спинки носа, крыльев носа слева и справа, колумеллы. Представлен крупной бляшкой около 38х36 мм.

Дерматоскопически определяется бесструктурная зона, гомогенный розовато-белый паттерн, оvoidные включения, древовидные сосуды, в центральной части множественные геморрагические корочки (рис. 2).

Учитывая длительный анамнез, низкую эффективность от проводимой наружной терапии, отсутствие контроля над заболеванием, развитие псориазического артрита и базальноклеточной карциномы, было принято решение рассмотреть вопрос о назначении генно-инженерной биологической терапии.



Рисунок 2. Базальноклеточная карцинома, рецидив T2N0M0. Макроснимок и дерматоскопия новообразования



Изучив данные о благоприятном профиле безопасности ингибитора ИЛ-23 рисанкизумаба, была назначена терапия в дозировке 150 мг (75+75 мг), в виде двух подкожных инъекций, по стандартной схеме на 0 и 4 неделях, далее каждые 12 недель.

До старта терапии рисанкизумабом было проведено комплексное обследование на предмет отсутствия противопоказаний. Показатели клинического и биохимического анализа крови в пределах референсных значений; обследование на наличие anti-HCV, HbsAg, anti-HIV, PRP (анализ крови на сифилис), T-Spot тест (для исключения туберкулеза) – отрицательно.

Однако вопрос лечения базальноклеточной карциномы оставался открытым. Пациент был направлен на консультацию к онкологу.

Исход и результаты последующего наблюдения

Положительный эффект был отмечен уже на 4-й неделе терапии рисанкизумабом (после 1-й инъекции). Дерматологические индексы снизились и составляли: BSA 67%, PASI 30,3, NAPS 100, PGA 3, DLQI 22 (рис. 3).

В период между 4 и 16 неделями терапии рисанкизумабом было проведено оперативное удаление БКР по методу микрографической хирургии – Mohs (рис. 4).

На 1-м этапе экцизии удалена опухоль кожи. На 2-м этапе субтотально выделены и удалены хрящи крыльев, с помощью гидросепаровки отслоена слизистая перегородки носа. На 3-м этапе резекция слизистой, тканей межхрящевое пространства. На каждом из этапов был проведен этап срочного интраоперационного гистологического исследования по Mohs.



Рисунок 3. Динамика кожного процесса при лечении рисанкизумабом: слева – до начала терапии, справа – 4 неделя терапии



Рисунок 4. Хирургическая эксцизия с интраоперационной оценкой краев резекции методом Mohs новообразования кожи носа

На 1 этапе при срочном гистологическом исследовании во всех фрагментах в центральном секторе в краях резекции определялись комплексы базальноклеточной карциномы кожи с узловым и инфильтративным типами роста (рис. 5). На 2 и 3 этапе при срочном гистологическом исследовании структур опухоли не обнаружено.

При оценке эффективности терапии рисанкизумабом к 16-й неделе терапии было достигнуто PASI 2%, общая площадь поражения составляла (BSA) 3%, индексы NAPSI, PGA и DLQI изменились до 35, 1 и 0 соответственно.

К 28 неделе была со стороны кожного процесса была достигнута медикаментозная ремиссия на фоне генно-инженерной биологической терапии рисанкизумабом (рис 8).

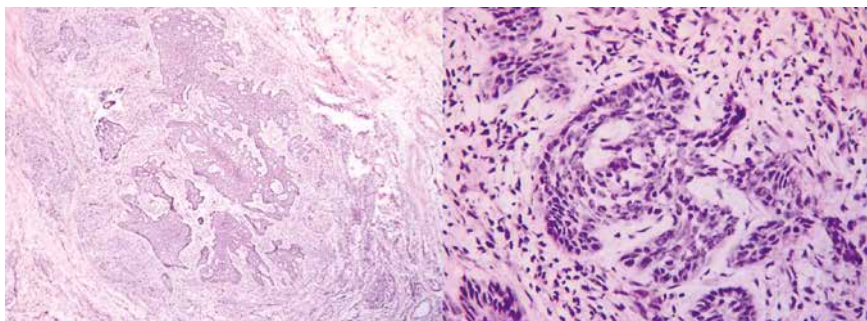


Рисунок 5. Комплексы базальноклеточной карциномы кожи с узловым и инфильтративным типами роста в глубоком крае резекции. Окраска гематоксилином и эозином, криостатные срезы, ув. 100, ув. 400

Обсуждение

По результатам мета-анализа, проведенного в 2020 году, с участием в общей сложности 16023 503 человек, псориаз достоверно ассоциировался с общим повышенным риском развития НМРК, который возрастает со степенью тяжести. У пациентов с псориазом наблюдался повышенный риск развития базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы [11].



Рисунок 6. Фотопротокол оперативного вмешательства и промежуточных результатов лечения методом MOHS – хирургии



Рисунок 7. Демонстрация результатов лечения рисанкизумабом на 16 неделе



Рисунок 8. Демонстрация результатов лечения рисанкизумабом на 28 неделе. Устойчивая медикаментозная ремиссия

Частота НМРК была ниже, чем сообщалось в когортном исследовании базы данных MarketScan, включившем 40788 пациентов с псориазом различной степени тяжести. Частота злокачественных опухолей без учета НМРК находилась

в референсном диапазоне для псориаза средней и тяжелой степени, о котором сообщалось при PSOLAR и ниже, чем в исследовании MarketScan. Наиболее распространенными злокачественными опухолями, исключаями НМРК, были рак молочной железы, рак предстательной железы и злокачественная меланома in situ. Все остальные злокачественные опухоли были зарегистрированы с частотой ≤ 3 событиями на каждую. Анализ информации о безопасности рисанкизумаба был основан на данных двадцати клинических испытаний 1–4 фаз при бляшечном псориазе. Частота нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, оставалась низкой в самом крупном и длительном отчете о безопасности рисанкизумаба на сегодняшний день [12].

Частота нежелательных явлений находилась в пределах зарегистрированных контрольных показателей как для псориаза, так и для псориатического артрита [12,13]. Эти результаты

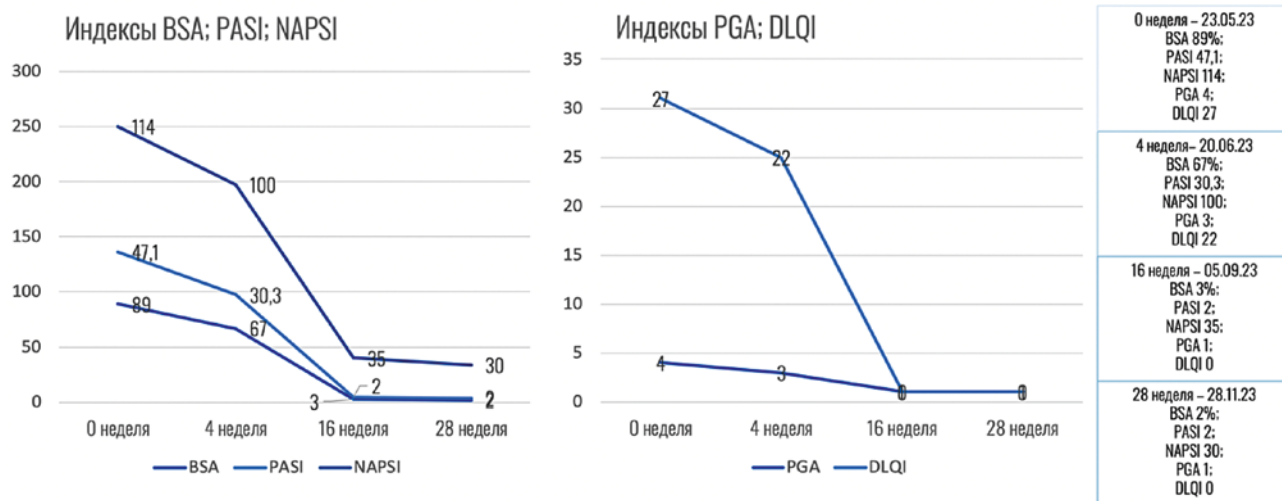


Рисунок 9. Динамика изменения индексов в процессе лечения

Примечание. PASI – индекс площади поражения и тяжести псориаза; BSA – площадь поверхности тела; NAPS – индекс тяжести псориатического поражения ногтей; PGA – общая оценка активности псориаза; DLQI – дерматологический индекс качества жизни.

дают основания для суждения о благоприятном профиле безопасности рисанкизумаба при длительном лечении пациентов с псориазом.

В данной клиническом случае решение о лечении препаратом рисанкизумаб было принято на основании нескольких критериев: ранее проводимой терапией ингибиторами ИЛ-17А, существующей рецидивирующей базальноклеточной карциномой, исследованиями, продемонстрировавшими более высокую безопасность и эффективность ингибиторами ИЛ-23 по сравнению с ингибиторами ФНО-а [14,15]. Клинические рекомендации британского общества ревматологов исключают базальноклеточную карциному из списка противопоказаний для инициации и продолжения ГИБТ [10].

Вероятно, рецидив базальноклеточной карциномы возник в результате неполной резекции опухолевых клеток и отсутствия гистологического контроля. Основываясь на клинических рекомендациях Министерства Здравоохранения Российской Федерации по лечению Базальноклеточного рака кожи и NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Basal Cell Skin Cancer (version 1.2024), удаление базальноклеточной карциномы было выполнено по методу Mohs с интраоперационным морфологическим контролем всех краев резекции [16,17]. Данный метод позволяет с высокой достоверностью удалить злокачественное образование, с минимальным риском рецидива опухоли [16,17,18]. Однако это требует высокой квалификации хирурга, серьезный опыт в работе и интерпретации криосрезов патоморфологом.

Заключение

Для пациентов с псориазом и существующим или имеющимся в анамнезе онкологическим состоянием требуется междисциплинарное взаимодействие дерматолога и онколога для эффективного лечения и улучшения качества жизни пациента. В связи с активным внедрением генно-инженерных биологических препаратов в терапию псориаза возможность их использования у пациентов онкологического профиля

является актуальной проблемой. А проведение дальнейших исследований по безопасности генно-инженерной биологической терапии псориаза при онкологических заболеваниях остается наиболее важной задачей для лечения псориаза.

Список литературы / References

1. Круглова Л.С., Бакулев Л.А., Коротаева Т.В. и др., «Псориаз» 2022 г. Kruglova L.S., Bakulev L.A., Korotaeva T.V., et al., "Psoriasis" 2022. (In Russ.).
2. Nast A., Smith C., Spuls P.I. et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – part 2: specific clinical and comorbid situations // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021. Vol. 35. № 2. P. 281–317.
3. Vaengebjer S., Skov L., Egeberg A. et al. Prevalence, incidence, and risk of cancer in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis // JAMA Dermatol. 2020. Vol. 56. № 4. P. 421–429.
4. Griffin L.L., Ali F.R., Lear J.T. Non-melanoma skin cancer // Clin Med (Lond). 2016. Vol. 16. № 1. P. 62–65.
5. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/17-Non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf>
6. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/skin-cancer-statistics/>
7. <https://www.cancer.net/cancer-types/skin-cancer-non-melanoma/statistics>
8. Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H. et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics // J Am Acad Dermatol. 2019. Vol. 80. № 4. P. 1029–1072.
9. Nast A., Smith C., Spuls P.I. et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020. Vol. 34. № 11. P. 2461–2498.
10. Holroyd C., Seth R. et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis – Executive summary // Rheumatology (Oxford). 2019. Vol. 58. № 2. P. 220–226.
11. Wang X., Liu Q., Wu L. et al. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with psoriasis: An updated evidence from systematic review with meta-analysis // J Cancer. 2020. Vol. 11. № 5. P. 1047–1055.
12. Gordon K.B., Lebwohl M., Papp K.A. et al. Long-term safety of Risankizumab from 17 clinical trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis // Br J Dermatol. 2022. Vol. 186. № 3. P. 466–475.
13. Gordon K.B., Blauvelt A., Coates L. et al. Risankizumab long-term safety in patients with psoriatic disease: integrated analyses of data from psoriasis and psoriatic arthritis clinical trials. Poster presented at: 2022 European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) Virtual Congress; September 7–10, 2022. Poster 1607.
14. Reich K., Gooderham M., Thaci D. et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial // Lancet. 2019. Vol. 394. P. 576–586.
15. Warren R.B., Blauvelt A., Poulin Y. et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomised, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial // British Journal of Dermatology. 2019.
16. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Базально клеточный рак кожи». 2020. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Basal cell skin cancer». 2020. (In Russ.).
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Basal Cell Skin Cancer (version 1.2024).
18. Connolly S.M., Baker D.R., Coldiron B.M. et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: A report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery // J Am Acad Dermatol. 2012. Vol. 67. № 4. P. 531–550.

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии², ведущий научный сотрудник отдела внутренних болезней¹. E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Кушкин Дмитрий Николаевич, к.м.н., главный врач³. ORCID: 0009-0007-4922-6261

Андреева Виктория Валерьевна, д.м.н. старший научный сотрудник⁴, пластический хирург, челюстно-лицевой хирург, онколог³. Email: Viktoriiaa@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0685-7171

Бобров Максим Александрович, зав. лабораторией патоморфологии кожи⁵, врач-патологоанатом^{3,5}. Email: m.a.bobrov@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7374-0374

Комарова Анастасия Дмитриевна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии². E-mail: Komarova.anastasia17@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-9146-6523

Бридан-Ростовская Анна Сергеевна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии². E-mail: abridan@bk.ru. ORCID: 0009-0004-3764-4034

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

¹ФБУ «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва, Россия;

³ООО «Клиника кожи», Москва, Россия

⁴БУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁵БУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

Автор для переписки: Шатохина Евгения Афанасьевна.

E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com

Для цитирования: Шатохина Е.А., Кушкин Д.Н., Андреева В.В., Бобров М.А., Комарова А.Д., Бридан-Ростовская А.С., Круглова Л.С. Псориаз и онкология: есть ли выход? Медицинский алфавит. 2024; (25): 52–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-52-57>

About authors

Shatikhina Evgeniya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology², leading researcher at Dept of Internal Diseases¹. E-mail: e.a.shatikhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Kushkin Dmitry N., PhD Med, chief physician³. ORCID: 0009-0007-4922-6261

Andreeva Victoria V., DM Sci (habil.), senior researcher⁴, plastic surgeon, maxillofacial surgeon, oncologist³. Email: Viktoriiaa@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0685-7171

Bobrov Maxim A., head of Skin Pathomorphology Laboratory⁵, pathologist^{3,5}. Email: m.a.bobrov@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7374-0374

Komarova Anastasia D., resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology². E-mail: Komarova.anastasia17@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-9146-6523

Bridan-Rostovskaya Anna S., postgraduate student at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology². E-mail: abridan@bk.ru. ORCID: 0009-0004-3764-4034

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology². E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

¹Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University

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

³Skin Clinic, Moscow, Russia.

⁴M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

⁵Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

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

For citation: Shatikhina E.A., Kushkin D.N., Andreeva V.V., Bobrov M.A., Komarova A.D., Bridan-Rostovskaya A.S., Kruglova L.S. Psoriasis and oncology: is there a way out? Medical alphabet. 2024; (25): 52–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-52-57>

Вопросы топической терапии псориаза: алгоритмы применения активированного пиритиона цинка

А. С. Круглова¹, Н. В. Грязева¹, П. А. Успенская²

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

²Сеть «РЖД-Медицина», Россия

РЕЗЮМЕ

Лечение псориаза различных фенотипов предполагает использование наружной терапии. К рекомендуемым топическим препаратам относятся: кортикостероиды, кальципотриол в комбинации с кортикостероидами, пиритион цинк, кератолитики, деготь. Особое место в терапии псориаза занимает препарат, содержащий активированный пиритион цинк (Скин-кап), благодаря его эффективности, безопасности и наличию различных форм (аэрозоль, крем, шампунь), что позволяет использовать его как в краткосрочной, так и долгосрочной терапии. Комплексное лечение, включающее применение топических форм, содержащих активированный цинк пиритион, является высокоэффективным, безопасным, патогенетически обоснованным методом терапии различных фенотипов псориаза, позволяющим достичь быстрого регресса высыпаний, минимизировать риск нежелательных эффектов и достичь длительного контроля над заболеванием, что значительно повышает качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, топическая терапия, PASI100, PASI90, активированный пиритион цинк.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical therapy for psoriasis: algorithms for the use of activated zinc pyrithione

L. S. Kruglova¹, N. V. Gryazeva¹, P. A. Uspenskaya²

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

²RZhD-Medicine Network, Russia

SUMMARY

Treatment of any type of psoriasis involves the use of external therapy. Recommended topical preparations include: corticosteroids, calcipotriol in combination with corticosteroids, zinc pyrithione, keratolytics, tar. A special place in the therapy of psoriasis is occupied by a drug containing activated zinc pyrithione (Skin-cap), due to its effectiveness, safety and the availability of various forms (aerosol, cream, shampoo), which allows it to be used in both short-term and long-term therapy at different stages of the disease. Complex treatment, including the use of topical forms containing activated zinc pyrithione, is a highly effective, safe, pathogenetically substantiated method of treating various forms of psoriasis, allowing to achieve rapid regression of rashes, minimize the risk of adverse effects and achieve long-term control over the disease, which significantly improves the quality of life of patients

KEYWORDS: psoriasis, topical therapy, PASI100, PASI90, activated zinc pyrithione.

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

Актуальность проблемы

В настоящее время псориаз рассматривается как хронический иммуноопосредованный воспалительный дерматоз, имеющий генетическую предрасположенность. Это заболевание затрагивает не только кожу, но и суставы, а также у ряда пациентов оно связано с сопутствующей соматической (коморбидной) патологией и аутоиммунными заболеваниями, что указывает на системный воспалительный характер патологического процесса. Клинические проявления псориаза возникают вследствие аберрантной иммунной реакции в ответ на разные экзогенные и эндогенные триггеры. Характерный симптом – псориазическая папула – отражает патоморфологические изменения в эпидермисе и дерме, что проявляется в усиленной пролиферации кератиноцитов и незавершенной дифференцировке.

Эпидемиологические исследования показывают, что, несмотря на увеличение количества тяжелых форм, ограниченный псориаз составляет до 60% всех случаев заболевания [1]. Лечение псориаза любого фенотипа предполагает

использование наружной терапии. К рекомендуемым топическим препаратам относятся: кортикостероиды, кальципотриол в комбинации с кортикостероидами, пиритион цинка, кератолитики, деготь, а также ингибиторы кальциневрина в определенных клинических ситуациях, например, при поражении лица и половых органов [2]. Особое место в терапии псориаза занимает препарат, содержащий активированный пиритион цинк (Скин-кап), благодаря его эффективности, безопасности и наличию различных форм (аэрозоль, крем, шампунь), что позволяет использовать его как в краткосрочной при разных стадиях заболевания, так и долгосрочной терапии [3].

Согласно обзорам научной литературы и собственному клиническому опыту, топическая терапия должна применяться независимо от степени тяжести или стадии заболевания [2]. В случаях ограниченного псориаза наружная терапия остается приоритетной для купирования воспалительного процесса и его долгосрочного контроля. При этом достижение PASI 100% («чистая кожа») должно рассматриваться как

главная цель в короткосрочный период, а для достижения устойчивого контроля над заболеванием (удержание достигнутого эффекта и пролонгация периода ремиссии) оправдано использование наружных препаратов по принципу «необходимости», при этом предпочтение следует отдавать средствам с пиритионом цинка или кальципотриолом, поскольку они безопасны даже при длительном применении [3,4].

Доказано, что активированный пиритион цинк (АПЦ) оказывает регулирующее влияние на воспаление через регуляцию активности иммунокомпетентных клеток кожи и процессы апоптоза кератиноцитов, играющих ключевую роль в патогенезе псориаза [5,6]. Уникальная химическая структура АПЦ позволяет ему эффективно встраиваться в клеточные мембраны и изменять их проницаемость, что приводит к высвобождению митохондриального цитохрома С и увеличению экспрессии проапоптогенных факторов. Воздействие АПЦ ощущается через 48 часов после начала лечения, а клинические улучшения наблюдаются в среднем через две недели [5,6,7]. Также важно, что АПЦ способствует увеличению количества дермальных макрофагов, что влияет на пролиферацию и дифференциацию Т-клеток [8,9]. Кроме того, активированный пиритион цинк, содержащийся в препарате Скин-кап, демонстрирует высокую стабильность молекулы, что дает ему преимущество в клинической практике по сравнению с аналогами [10].

На сегодняшний день накоплен значительный опыт использования препаратов Скин-кап при различных дерматозах, в том числе при псориазе [3,4,11,12].

В клинических рекомендациях РОДВК по лечению больных псориазом (2023 г), для обеспечения регресса высыпаний пациентам рекомендуются препараты, содержащие пиритион цинк: 0,2% аэрозоль для наружного применения (распыляют с расстояния 15 см на пораженные участки кожи 2–3 раза в день, для достижения стойкого эффекта применение препарата рекомендуется продолжить в течение 1 недели после исчезновения клинических симптомов) [13, 14], 0,2% крем, содержащий пиритион цинк для наружного применения (наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 1–1,5 месяцев) [15]. Следует отметить, что препараты с АПЦ не вызывают симптом Кёбнера, что позволяет рекомендовать их применение уже начиная с прогрессирующей стадии, а потенциально низкий риск развития нежелательных явлений делает эти препараты приоритетными для долгосрочного контроля над заболеванием.

Рекомендованные алгоритмы применения препаратов активированного пиритиона цинка различаются в зависимости от клинической формы, локализации патологического процесса и стадии псориаза.

Пациентам, страдающим вульгарным псориазом, при наличии ограниченных папулезно-бляшечных высыпаний и значении индекса PASI менее 10 баллов возможно проведение только наружной терапии [16]. Можно рекомендовать использование аэрозоля Скин-кап, который наносится на пораженные участки в достаточном количестве в один слой 2 раза в день до достижения PASI 100 («чистая кожа») и далее переходят на проактивную терапию 2–3 раза в неделю. При использовании в стартовой терапии топических глюкокортикостероидов

после достижения эффекта для поддерживающей терапии целесообразно перейти на проактивное применение аэрозоля Скин-кап в режиме 2–3 раза в неделю.

Топические глюкокортикостероиды и препараты кальципотриола ограничены для применения на кожу лица, поэтому при локализации псориаза на коже лица препаратом выбора является крем Скин-кап как для купирования обострения, так и долгосрочного контроля.

Псориаз волосистой части головы достаточно сложная для терапии форма, в лечении которой используются активированный пиритион цинк, топические глюкокортикостероиды, комбинированный с кальципотриолом препарат и в качестве дополнительной терапии шампуни с дегтем, кератолитиками и противовоспалительными компонентами. Как правило, при данной клинической форме с характерными частыми обострениями и короткими периодами ремиссии, используется ротационный подход в лечении с обязательной поддерживающей терапией. Именно поэтому аэрозоль Скин-кап относится к препаратам выбора у пациентов с псориазом волосистой части головы.

К «трудным» для терапии локализациям псориаза относятся крупные складки и аногенитальная область. Достаточно часто в таких очагах присоединяется патогенная или условно патогенная флора, что требует учитывать данный факт при назначении терапии. Препараты активированного пиритиона цинка обладают антибактериальной и противогрибковой активностью, что делает их назначение при данных формах обоснованным [10].

Пациенты с распространенными высыпаниями (индекс PASI более 20 баллов, а в ряде случаев при PASI более 10 баллов) являются кандидатами на проведение системной терапии (в том числе генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ)) или фототерапии. При этом топическая терапия продолжает играть важную роль в достижении как PASI90/PASI100, так и в случаях применения ГИПТ, когда на фоне лечения могут возникать псориазические элементы, но не достигающие статуса «эффекта ускользания». В концепцию комплексного подхода к лечению распространенных форм вне зависимости от назначаемого основного системного метода качестве наружного лечения могут быть рекомендованы препараты Скин-кап [16].

Клинические примеры применения препаратов Скин-кап в реальной клинической практике

Для терапии вульгарного псориаза пациентам рекомендуются препараты, содержащие пиритион цинк: 0,2% аэрозоль или 0,2% крем, что определяется локализацией процесса. Ежедневное 2 раза в день использование аэрозоля Скин-кап у большинства пациентов обеспечивает достижение PASI100 в сроки 3–4 недели (рис. 1).

Пациентам с псориазом волосистой части головы целесообразно назначать аэрозоль Скин-кап 1 раз в день вечером, а утром мыть голову с использованием шампуня Скин-кап (рис. 2). Лечение продолжается до исчезновения симптомов с переходом на проактивную терапию 2–3 раза в неделю.

При локализации псориазического процесса на коже лица рекомендуется назначать крем Скин-кап 1–2 раза в день до достижения клинической ремиссии (рис. 3). Далее



Рисунок 1. Результаты терапии препаратом Скин-кап (аэрозоль) у пациентов с вульгарным псориазом (до и через 21 день)

переходят на поддерживающую терапию 2–3 раза в неделю. При вовлечении в процесс кожи в области бороды и усов обычно используется аэрозоль Скин-кап по вышеописанной схеме.

Если патологический процесс локализуется в аногенитальной области целесообразно применять 3-компонентные препараты в качестве стартовой терапии (5–7 дней) с переходом на использование крема Скин-кап по следующей схеме: 2 раза в день, утром и вечером, в течение 14–21 дня, до разрешения высыпаний, далее рекомендуется перейти на поддерживающую терапию 2–3 раза в неделю.

Инверсный псориаз характеризуется торпидностью течения, что учитывается в аспекте возможности длительного применения топической терапии (аспекты безопасности), а также выбора лекарственной формы препарата. Аэрозоль Скин-кап является препаратом выбора с учетом его клинических эффектов (вторично-инфицированные состояния) и аэрозольной формы (рис. 4). Схема применения соответствует рекомендациям при вульгарном псориазе.



Рисунок 2. Результаты терапии препаратом Скин-кап (аэрозоль, шампунь) у пациентов с псориазом волосистой части головы (до и через 14 дней)



Рисунок 3. Результаты терапии препаратом Скин-кап (крем) при локализации псориатического процесса на коже лица (до и через 14 дней)



Рисунок 4. Результаты терапии препаратом Скин-кап (аэрозоль) у пациентов при локализации псориатических высыпаний в инверсных зонах (до и через 14 дней)



Рисунок 5. Результаты терапии препаратом Скин-кап (аэрозоль) у пациентов с псориазом на фоне применения генно-инженерных препаратов (до и через 28 дней)

Особое место занимает применение средств линии Скин-кап у пациентов, находящихся на генно-инженерной биологической терапии. При достижении пациентом PASI75 и менее рекомендуется добавить к терапии аэрозоль Скин-кап 2 раза в день до достижения PASI 100/PASI90. Кроме того, Скин-кап рекомендуется назначать на этапе инициации с целью ускорения достижения полной ремиссии. В данном случае применяется схема 2 раза в день (рис. 5).

В случае, если у пациента, находящегося на ГИБТ, возникают псориазные папулы накануне очередной инъекции, целесообразно добавить к терапии аэрозоль Скин-кап по следующей схеме: первые 2 недели после инъекции проактивная терапия Скин-капом 2–3 раза в неделю, 3 неделю ежедневное использование аэрозоля Скин-кап с частотой 1 раз в день, на 4 неделе – 2 раза в день (при условии, что проводятся ежемесячные инъекции).

Заключение

Лечение пациентов с псориазом представляет собой достаточно непростую задачу для практикующих врачей. Эта сложность связана с несколькими факторами: хроническим характером заболевания (частые рецидивы дерматоза), необходимостью достижения контроля над заболеванием, разнообразием клинических форм и стадий болезни (выбор адекватной формы препарата с учетом локализации и стадии процесса), применением топических средств на обширных участках поражения (особенно при распространенных формах), а также возможностью комбинирования различных методов для повышения эффективности при сохранении достаточной безопасности.

При лечении псориаза используются различные группы препаратов, такие как кортикостероиды, кальципотриол, а также его сочетания с кортикостероидами, средства, содержащие пиритион цинк, кератолитики и деготь. Топические кортикостероиды демонстрируют высокую эффективность при псориазе; однако их применение имеет ограничения как по площади обработки, так и по продолжительности из-за потенциальных побочных эффектов, значительного риска тахифилаксии

и часто возникающего эффекта обострения после отмены лечения [17,18]. Кератолитические препараты, применяемые в качестве монотерапии, имеют ограниченную эффективность и в основном предназначены для устранения избыточного шелушения. Продукты на основе дегтя, в основном в форме шампуней, также демонстрируют умеренную эффективность и используются в рамках комплексного лечения или в качестве поддерживающей терапии при псориазе кожи головы. Препараты кальципотриола, особенно в сочетании с бетаметазоном, обладают высокой эффективностью и безопасностью как для лечения обострений, так и для поддерживающей терапии, однако есть определенные возрастные ограничения.

Таким образом, на фоне существующих методов лечения активированный пиритион цинк (Скин-кап) представляет собой весьма привлекательный вариант, благодаря своим уникальным механизмам действия. Этот препарат является мощным индуктором апоптоза и влияет на иммунокомпетентные клетки, что позволяет воздействовать на ключевые аспекты патогенеза псориаза: воспалительные процессы и морфологическую дифференцировку кератиноцитов, при этом не вызывая нежелательных эффектов, характерных для топических кортикостероидов.

В отличие от менее стабильных форм цинка, активированный пиритион цинк в 50 раз более устойчив и не распадается на ионы, что позволяет ему максимально эффективно воздействовать на воспалительные очаги. В соответствии с основами дерматологической пропедевтики, разнообразие форм выпуска препарата Скин-кап (аэрозоль, крем, шампунь) предоставляет возможность полностью удовлетворить потребности в наружной терапии в зависимости от локализации, стадии заболевания и клинической формы дерматоза.

Особенно удобной является лекарственная форма в виде аэрозоля, которая обеспечивает бесконтактное нанесение на большие участки поражения (до 30%), а также возможность применения на волосистой части головы благодаря специальной насадке, что особенно актуально для инверсных локализаций псориаза (таких как кожные складки).

В качестве монотерапии препараты Скин-кап продемонстрировали высокую эффективность при ограниченном псориазе, независимо от стадии заболевания, включая прогрессирующую стадию. У большинства пациентов (87,5%) было зафиксировано снижение индекса PASI более чем на 75%. Для лечения распространенных форм псориаза топическая терапия также выступает важным элементом. При комбинированном использовании методов ключевым аспектом остается безопасность. Не все группы препаратов могут быть рекомендованы для совместного применения с фототерапией из-за их фотосенсибилизирующих свойств или возможного снижения эффективности в результате разрушения активных молекул под воздействием ультрафиолетового излучения.

Наиболее безопасным и эффективным методом UV-терапии при псориазе является использование ультрафиолетового излучения с длиной волны 311 нм. В проведенных исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность сочетания узкополосной средневолновой фототерапии с препаратами Скин-кап: 66,7% пациентов (18 человек) достигли клинической ремиссии после курса терапии,

значительное улучшение наблюдалось у 22,2% (6 пациентов), улучшение – у 7,4% (2 пациента), а незначительный эффект был зарегистрирован у 3,7% (1 пациента). Ни один из пациентов не ощутил отсутствия эффекта. Таким образом, сочетание активированного пиритиона цинка с УФ-излучением 311 нм у пациентов с распространенным псориазом, независимо от локализации и стадии заболевания, демонстрирует высокие результаты – снижение PASI более чем на 75% у 88,9% пациентов. Препараты с активированным пиритионом цинком не вызывают фотосенсибилизации, что позволяет рекомендовать эту комбинацию в широкой клинической практике.

Системная терапия псориаза включает также использование топических средств. Наиболее распространенным системным препаратом является метотрексат, однако его эффективность при монотерапии обычно составляет 50–60% среди пациентов, достигших снижения PASI на 75% [19]. Исследования показали, что комбинированная терапия способствует повышению эффективности: через месяц лечения индекс PASI в среднем снижается на 23,4%, через два месяца – на 51,2%, а через три месяца – на 75,6%. Долгосрочные наблюдения (на период 6 месяцев) указывают на дальнейший рост эффекта, что подтверждает целесообразность продолжения терапии метотрексатом у пациентов с индексом PASI 50 и ниже. В этой связи, первичной конечной точкой для оценки эффективности следует считать результаты, полученные через 8–10 недель после начала терапии. Таким образом, сочетание активированного пиритиона цинка с метотрексатом у пациентов с распространенным псориазом, независимо от локализации и стадии заболевания, позволяет достичь значительных результатов – снижение PASI на более чем 75% у 82,9% пациентов.

Таким образом, топические средства линии Скин-кап являются препаратами выбора для наружного лечения разных клинических форм псориаза. Комплексное лечение, включающее применение препаратов, содержащих активированный цинк пиритион, является высокоэффективным, безопасным, патогенетически обоснованным методом терапии различных форм псориаза, позволяющим достичь быстрого регресса высыпаний, минимизировать риск нежелательных эффектов и достичь длительного контроля над заболеванием, что значительно повышает качество жизни пациентов [17].

Список литературы / References

1. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001 Jun; 26 (4):314–20.
2. Потеев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазная болезнь.-Москва.-МДВ.-2014.-264с. Poteev N.N., Kruglova L.S. Psoriasis disease.-Moscow.-MDV.-2014.-264 p. (In Russ.).
3. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М., Переверзева Н.О. Псориаз. ГЭОТАР-Медиа.-2022.-328с. Kruglova L.S., Bakulev A.L., Korotaeva T.V., Lila A.M., Pereverzeva N.O. Psoriasis. GEOTAR-Media.-2022.-328p. (In Russ.).
4. Круглова Л.С., Турбовская С.Н. Эффективность фиксированной комбинации кальцитриола и бетаметазона в лечении пациентов с вульгарным псориазом. *Фарматека. Дерматология / Аллергология*. –2017.– № 4–17.– С. 29–35. Kruglova L.S., Turbovskaya S.N. Efficiency of a fixed combination of calcipotriol and betamethasone in the treatment of patients with psoriasis vulgaris. *Pharmateka. Dermatology / Allergology*. –2017.– No. 4–17.– P. 29–35. (In Russ.).
5. Mann J.J., Fraker P.J. Zinc pyrithione induces apoptosis and increases expression of Bim. *Apoptosis*. 2005, v. 10 (2), p. 369–379.
6. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения крема «Скин-кап». *Аллергология*, 2006, № 3, С. 7–11. Kaznacheev K.S., Kaznacheeva L.F., Molokova A.V. Apoptosis of skin migrant cells in children with atopic dermatitis against the background of the use of the cream «Skin-cap». *Allergology*, 2006, No. 3, pp. 7–11. (In Russ.).

7. Rowlands C.G., Danby F.W. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrithione. *Am. J. Dermatopathol.* 2000, v. 22 (3), p. 272–276.
8. Dinning A.J., AL: Adham I.S.I., Eastwood I.M. et al. Pyrithione biocides as inhibitors of bacterial ATP synthesis. *Journal of Applied Microbiology*, 1998, v. 85, p. 141–146.
9. Rogers J.S., Moore A.E., Meldrum H., Harding C.R. Increased scalp skin lipids in response to antifungal treatment containing zinc pyrithione. *Arch. Dermatol. Res.*, 2003, v. 295, p. 127–129.
10. Лати О.В., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммуногистологические особенности применения препарата скин-кап в сравнении с наружными стероидами у больных atopическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2005. – № 1. – С. 46–50.
10. Latiy O.V., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immunohistological features of the use of the drug Skin-Cap in comparison with external steroids in patients with atopic dermatitis. *Bulletin of dermatology and venereology.* – 2005. – № 1. – P. 46–50. (In Russ.).
11. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и соавт. Скин-кап в терапии atopического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). *Рос. Аллергол. Журн.* – 2007. – № 2. – С. 75–81.
11. Fassakhov R.S., Pampura A.N., Korostovtsev D.S. et al. Skin-Cap in the therapy of atopic dermatitis in children (according to the results of the Russian multicenter study KADET). *Rus. Allergol. Zhurn.* – 2007. – № 2. – P. 75–81. (In Russ.).
12. Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С. Активированный цинка пиритион при atopическом дерматите у детей: механизм действия, клиническая эффективность. *Педиатрическая фармакология.* 2009;6(2):67–71.
12. Petrovsky F.I., Korostovtsev D.S. Activated zinc pyrithione in atopic dermatitis in children: mechanism of action, clinical efficacy. *Pediatric pharmacology.* 2009;6(2):67–71. (In Russ.).
13. Костинский Г.Б., Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Лечение легкого и средне-тяжелого папулезно-бляшечного псориаза активированным пиритионом цинка («Скин-кап») и качество жизни пациентов. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2012; 46.
13. Kostinsky GB, Kubanov AA, Petrovsky FI Treatment of mild to moderate papular plaque psoriasis with activated zinc pyrithione (Skin-cap) and patients' quality of life. *Ukrainian journal of dermatology, venereology, cosmetology.* 2012; 46. (In Russ.).
14. Знаменская Л.Ф., Горячева Т.А., Яковлева С.В., Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В. Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов. *Медицинская технология. Российский алергологический журнал.* 2010. № 1. С. 66–70.
14. Znamenskaya L.F., Goryacheva T.A., Yakovleva S.V., Kungurov N.V., Kokhan M.M., Keniksfest Yu.V. Use of the drug Skin-cap (activated zinc pyrithione) in the treatment of chronic dermatoses. *Medical technology. Russian allergological journal.* 2010. No. 1. P. 66–70. (In Russ.).
15. Sadeghian G., Ziaei H., Nilforoushzadeh M.A. Treatment of localized psoriasis with a topical formulation of zinc pyrithione. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2011; 20 (4): 187–190.
16. Знаменская Л.Ф., Кунгуров Н.В. Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов. *Медицинская технология.* № ФС-2009/414 от 28 декабря 2009 г. *Медицинские технологии.* – 2010. – № 1. – С. 48–54.
16. Znamenskaya LF, Goryacheva TA, Yakovleva SV, Kungurov NV, Kokhan MM, Keniksfest YuV Use of Skin-cap (activated zinc pyrithione) in the treatment of chronic dermatoses. *Medical technology. Russian allergological journal.* 2010. No. 1. P. 66–70. (In Russ.).
17. Круглова Л.С., Ермилова М.А., Шабалин Р.А. Активированный пиритион цинка – возможность длительного контроля над псориазом. *Клиническая дерматология и венерология.* – 2012. № 10(1). С. 6771.
17. Kruglova L.S., Ermirova M.A., Shablyi R.A. Activated zinc pyrithione – the possibility of long-term control over psoriasis. *Clinical dermatology and venereology.* – 2012. No. 10 (1). P. 67–71. (In Russ.).
18. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496–509.
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.

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

Сведения об авторах

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

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

Успенская Полина Анатольевна, к.м.н., главный специалист по дерматовенерологии и косметологии². E-mail: ptashuk.polya@yandex.ru. ORCID: 0009-0000-5266-5758

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
²Сеть «РЖД-Медицина», Россия

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

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology, vice-rector for Academic Affairs¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

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

Uspenskaya Polina A., PhD Med, chief specialist in Dermatovenereology and Cosmetology². E-mail: ptashuk.polya@yandex.ru. ORCID: 0009-0000-5266-5758

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia
²RZhD-Medicine Network, Russia

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Успенская П.А. Вопросы топической терапии псориаза: алгоритмы применения активированного пиритиона цинка. *Медицинский алфавит.* 2024; (25): 59–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-59-64>

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Uspenskaya P.A. Topical therapy for psoriasis: algorithms for the use of activated zinc pyrithione. *Medical alphabet.* 2024; (25): 59–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-59-64>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-25-64-68

Продольная эритрони́хия: единичные или множественные линейные красные полосы на ногтевой пластине: обзор клинических признаков и сопутствующих заболеваний

М. В. Щёткина,

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

РЕЗЮМЕ

Продольная эритрони́хия представляет собой красную полосу на ногтевой пластинке, которая начинается от проксимального ногтевого валика, проходит через лунку и распространяющаяся до свободного края пластинки. Эритрони́хия классифицируется по количеству пораженных ногтей и красных полос: тип Ia (монодактильный – одна полоса), Ib (монодактильный – раздвоенные), IIa (полидактильный – одна полоса) и IIb (полидактильный – множественные). Морфологические признаки на кончике ногтя могут включать ломкость, онихолизис. Эритрони́хия может быть следствием различных заболеваний, включая опухоли и другие состояния. Диагностика включает биопсию ногтевого матрикса и ложа, особенно у пациентов старше 50 лет, для исключения онкологического процесса. Лечение зависит от причины,

и включает хирургическое иссечение при дискомфорте или сильном расщеплении ногтей. Продольная эритронихия, являющаяся одним из важных клинических признаков различных заболеваний ногтевой пластинки, привлекает все большее внимание врачей-дерматологов и специалистов других медицинских областей. Она характеризуется появлением красных полос на ногтях, которые могут быть связаны с различными патологическими процессами, такими как опухоли, системные заболевания, травмы и другие состояния. В последние годы наблюдается увеличение числа клинических случаев этого явления, что подчеркивает актуальность изучения этиологических факторов, поиска оптимальных методов диагностики и лечения. Несмотря на значительный интерес к продольной эритронихии, многие аспекты этого явления до сих пор остаются малоизученными. В данном обзоре приводится анализ клинических исследований, посвященных продольной эритронихии, с целью выявления основных характеристик этого явления, факторов риска его развития, а также возможные подходы к диагностике и лечению. Настоящий обзор базируется на современных литературных данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: продольная эритронихия, ногтевая пластинка, онхопатология, диагностика ногтей, опухоли ногтя, биопсия ногтевого матрикса, дерматология, онкодерматология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Longitudinal erythronychia: single or multiple linear red bands on the nail plate: a review of clinical features and associated conditions

M. V. Shchetkina

Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Khabarovsk, Russia

SUMMARY

Longitudinal erythronychia presents as a red stripe running along the nail plate, originating from the base of the nail and stretching to its tip. It can vary in appearance and is categorized into different types based on the number and pattern of red stripes: type Ia (single stripe), Ib (split single stripe), IIa (single stripe affecting multiple nails), and IIb (multiple stripes affecting multiple nails). Additional symptoms may include nail brittleness and separation from the nail bed (onycholysis). Erythronychia can stem from various underlying conditions, including tumors, and diagnosis often involves a nail biopsy, especially in older patients, to rule out cancer. Treatment depends on the cause and may involve surgical removal if the condition causes discomfort or severe nail damage. Longitudinal erythronychia is gaining attention among dermatologists and other medical professionals due to its significance in diagnosing nail plate disorders. The appearance of red stripes on the nails can indicate a range of issues, from tumors to systemic diseases and injuries. Recent years have seen an uptick in reported cases, underscoring the need for research into its causes, diagnosis, and treatment. Despite increasing interest, many aspects of longitudinal erythronychia remain unclear. This review aims to examine existing clinical studies to better understand its defining features, risk factors, and diagnostic and therapeutic strategies. The review will draw from contemporary literature to provide up-to-date insights into this phenomenon.

KEYWORDS: longitudinal erythronychia, nail plate, onychopathology, nail diagnostics, nail tumors, nail matrix biopsy, dermatology, oncodermatology.

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

Эритронихия – это термин, описывающий появление изменений красного цвета на ногтях. Продольная эритронихия проявляется линейной красной полосой на ногтевой пластинке. Она начинается в ногтевом матриксе, проходит через лунку и продолжается до дистального кончика ногтя, где отделяется от ногтевого ложа [1, 2, 3, 7, 8].

Эритронихия классифицируется (табл. 1) по количеству пораженных ногтей и количеству красных полос. Она может быть моноктильной, с одной или двумя полосами на одном пальце, или полидактильной, с одной или несколькими полосами на нескольких пальцах [1, 2, 4, 5, 6–10].

Тип продольной эритронихии чаще всего связан с определенными сопутствующими состояниями (табл. 2). Например, множественные линейные красные полосы, встречающиеся на нескольких ногтях, не характерны для продольной эритронихии, ассоциированной с подногтевыми злокачественными опухолями, но часто отмечаются у лиц с папуло-сквамозными или акантолитическими дерматозами. Кроме того, одна продольная красная полоса, затрагивающая только один палец, чаще всего связана с доброкачественным подногтевым новообразованием, таким как гломусная опухоль или онхопапиллома [1, 7, 9].

Таблица 1
Классификация эритронихий

Расположение красного цвета	Комментарии
Ногтевая пластинка	Красный цвет обычно вызван экзогенными агентами, такими как эозин, фуксин, гидрохинон (в отбеливающих кремах) и продуктами пигментации эмали ногтей.
Лунка	Лунка может быть красного цвета, также может присутствовать узкая белая полоска в дистальной части лунки. Чаще всего это наблюдается на ногтях больших пальцев. У таких пациентов также наблюдаются заболевания со стороны других органов и систем.
Ногтевое ложе	Красный цвет может быть вторичным на фоне приема химиотерапевтических препаратов, либо связан с сосудистыми опухолями.
Продольная полоса, охватывающая как лунку, так и ногтевое ложе.	Красный цвет проявляется в виде линейной полосы (продольная эритронихия), которая проходит от проксимального ногтевого валика к дистальному кончику ногтевой пластинки. Он может быть связан с акантолитическими дискератозами, дерматологическими заболеваниями, системными заболеваниями, локальными доброкачественными опухолями и местными злокачественными новообразованиями.
Поперечная полоса, затрагивающая ногтевое ложе	Красный цвет представляет собой горизонтальную полосу (поперечная эритронихия), которая проходит через ногтевое ложе между боковыми ногтевыми складками и затрагивает центральную область всех ногтевых пластин. Частонаблюдается на всех ногтях 40-летних мужчин с множественной системной атрофией в анамнезе – «первичного дегенеративного заболевания центральной нервной системы, которое в различных сочетаниях поражает экстрапиримидные, пирамидные, мозжечковые, и вегетативные системы» [6].

Боль

В одном исследовании с участием 16 пациентов боль не исследовалась как один из симптомов [7]. Однако в другом исследовании, среди лиц с монодактильной продольной эритронихией, 50% пациентов обратились за медицинской помощью из-за боли в дистальном отделе пальца [9]. У некоторых из пациентов боль была связана либо с дистальным подногтевым кератозом, на фоне эритронихии [9,11], либо с расколом ногтя в дистальной части [9].

В третьем исследовании сообщалось о связи боли со следующими доброкачественными или злокачественными новообразованиями: гломусной опухолью или плоскоклеточным раком *insitu* [9]. Боль также была основным симптомом у 40% из пяти пациентов с идиопатической полидактильной продольной эритронихией пальцев [10]. Хотя у некоторых пациентов с продольной эритронихией отмечается дискомфорт в пораженном дистальном отделе пальца, обычно продольная эритронихия протекает бессимптомно.

Таблица 2
Классификация продольных эритронихий [1,7–10]

Тип	Классификация	Количество пораженных ногтей	Количество красных полос на ногте
Ia	Монодактильная, однополосная	1	1
Ib	Монодактильная, раздвоенные полосы	1	2
IIa	Полидактильная, однополосная	>1	1
IIb	Полидактильная, – несколько полос.	>1	>1

Источник: Cohen PR. Longitudinal erythronychia: individual or multiple linear red bands of the nail plate: a review of clinical features and associated conditions. *Am J Clin Dermatol.* 2011 Aug 1;12(4):217–31. doi: 10.2165/11586910-000000000-00000. PMID: 21668031.



Рисунок 1. 70-летний мужчина с идиопатической полидактильной продольной эритронихией ногтей

Примечание: фронтальный (а) и боковой (б) виды продольной эритронихии, появившейся на ногте указательного пальца правой руки в виде бессимптомной одиночной красной полосы шириной 4 мм, которая простирается от проксимального ногтевого валика до дистального свободного конца ногтя.

Таблица 3
Клинические особенности продольной эритронихии

Сломанный ноготь (по свободному краю) [1,8,10]
Онихолизис [1,7–9,12]
Осколочное кровотечение
Дистальная [1,2,7–9]
Проксимальная [7,8,10]
Расщепленный ноготь [1,8–10]
Подногтевой кератоз [1,2,7–9,11]
Тонкий ноготь [9]
V-образный дистальный насечек [2,8,9]

Продольная эритронихия проявляется в виде линейной полосы от розового до красного цвета, шириной от 1 мм до 3 мм [2], нонаблюдаются и более широкие полосы (рис. 1а).

По данным двух крупных исследований, продольная эритронихия, локализованная на одном ногте, наблюдалась у 12 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 до 75 лет [7, 9]. Почти у всех (96%) лиц с однопалой продольной эритронихией наблюдались одна или две красные полосы на ногте большого пальца руки (19 пациентов), ногте указательного пальца (3 пациента) или ногте третьего пальца (1 пациент). Только у одного человека была продольная эритронихия на большом пальце стопы; [7, 9] однако продольная эритронихия на ногте стопы может быть недооценена из-за толщины ногтевой пластинки. Кроме красной полосы, существует несколько сопутствующих клинических признаков, которые также могут сопровождать ее (табл. 3). [1, 2, 7–12] Наиболее часто встречается небольшой подногтевой кератоз на дистальном крае полосы. Кроме того, на дистальном конце красной полосы может наблюдаться расщепление, V-образный надрез или перелом ногтевой пластинки.

Бессимптомная монодактильная продольная эритронихия может быть случайной находкой, вызванной или идиопатическим фактором, или, чаще, связанной с доброкачественной опухолью, например, онихопапилломой.

Jellinek в своем исследовании [8] предлагает обсудить с такими пациентами возможные состояния, связанные с бессимптомной монодактильной продольной эритронихией, и предложить выбор: тщательное наблюдение или биопсию при эритронихии без установленной этиологии.

Биопсия

У большинства пациентов биопсия, проведенная для гистологического исследования, фиксируется продольным веретенообразным забором матрикса и ногтевого ложа (от лулулы до основания гипонихия), охватывая область продольной эритронихии. При наличии сопутствующего подногтевого злокачественного новообразования может потребоваться дополнительное хирургическое вмешательство [1, 7–9, 10].

Пункционная биопсия (до 3 мм) может быть использована для получения диагностических образцов у некоторых пациентов с продольной эритронихией, поскольку дефект, оставленный после такой процедуры, обычно не требует шитья.

При подозрении на продольную гломусную опухоль, связанную с эритронихией, может быть использован трансунгвальный доступ (разделение ногтевого эпителия после частичного или полного отрыва ногтевой пластины) или субэпителиальный доступ [9].

Отмечаются различные сопутствующие заболевания, связанные с эритронихией (табл. 4). [1, 2, 4, 7–41] Воспалительные дерматозы, такие как болезнь Дарье и плоский лишай, характеризуются множественными красными полосами на нескольких ногтях. Напротив, единственная красная полоса на одном ногте обычно связана с доброкачественной опухолью; реже возникает сопутствующее подногтевое злокачественное новообразование.

Монодактильная или локализованная продольная эритронихия обычно проявляется в виде одной красной полосы на одном ногте и часто встречается в сочетании

Таблица 4

Состояния, связанные с продольной эритронихией

Монодактильная продольная эритронихия
Доброкачественные опухоли
Гломусная опухоль [1,7–9,13,14]
Онихопапиллома [7–9,14,15]
Бородавчатая дискератома (подногтевая) [1,7,14,16,17]
Злокачественные новообразования
Злокачественные новообразования
Плоскоклеточный рак [7,9,18–20]
Другие состояния
Идиопатическая эритронихия [9,11]
Начальная стадия системных состояний, связанных с полидактильной продольной эритронихией [9]
Послеоперационный рубец [9,13]
Полидактильная продольная эритронихия
Акантолитический дискератотический эпидермальный невус [1,23–25]
Акантолитический буллезный эпидермолиз [1,26]
Верруциформный акрокератоз Хопфа [1,4,27–30]
Амилоидоз [1,7,8,31–36]
Болезнь Дарье (фолликулярный кератоз) [1,2,5,7–9]
Болезнь «трансплантат против хозяина» [8,31,37–39]
Идиопатическая полидактильная продольная эритронихия пальцев [1,10]
Плоский лишай [1,2,7–9,40]
Псевдобульбарный синдром [41]

с онихопапилломой. У пациентов с монодактильной продольной эритронихией также наблюдались другие доброкачественные новообразования, такие как гломусные опухоли. Реже под пораженным ногтем обнаруживают плоскоклеточный рак *in situ* или злокачественную меланому. Монодактильная продольная эритронихия также была связана с другими дерматологическими, системными или послеоперационными состояниями.

Редко наблюдается однопалая продольная эритронихия в виде раздвоенных или парных красных полос на одном ногте. У 75-летнего мужчины с продольной эритронихией, связанной с онихопапилломой, в течение 2 лет наблюдались две красные линейные полосы, каждая шириной 1,5 мм, простирающиеся от матрикса до свободного края большого пальца; «на свободном крае под ногтем периодически обнаруживался небольшой кератоз», а дистальные 20% обеих продольных полос содержали осколочные кровоизлияния [9].

Гломусные опухоли и онихопапилломы являются наиболее распространенными доброкачественными новообразованиями, связанными с монодактильной продольной эритронихией. Другие локализованные продольные доброкачественные поражения, о которых сообщалось в связи с эритронихией, включают акантолитический дискератотический эпидермальный невус и подногтевую бородавчатую дискератому [42, 43].

Гломусная опухоль – доброкачественное новообразование, происходящее из нейромиеоартериального гломусного тела. Гломусные тельца регулируют кожное кровообращение и присутствуют по всему телу; однако они сконцентрированы на кончиках пальцев и особенно под ногтями. Следовательно, подногтевое расположение является наиболее распространенной локализацией гломусных опухолей [42–44].

Онихопапиллома. Онихопапиллома (ногтевого ложа), папиллома, образующая ноготь, является наиболее распространенной причиной локализованной монодактильной продольной эритронихии [7, 9, 14]. Клинически онихопапиллома характеризуется продольной эритронихией (обычно проявляется в виде одиночной линейной красной полосы, поражающей только один ноготь) с сопутствующим дистальным подногтевым кератозом [7, 9, 11]. Редко на одном ногте наблюдаются раздвоенные или парные красные полосы. Наблюдается у пациентов с монодактильной продольной эритронихией, ассоциированной с онихопапилломой [8, 9].

Монодактильная продольная эритронихия часто является клиническим проявлением злокачественной меланомы, плоскоклеточной карциномы [45–48]

Одиночная красная полоса на ногте может быть признаком воспалительного дерматоза, прежде чем появятся дополнительные красные полосы на других ногтях. Гемиплегия также может проявляться линейной красной полосой на большом пальце парализованной верхней конечности. Одной из распространенных причин является послеоперационный шрам.

Полидактильная продольная эритронихия обычно проявляется в виде множественных красных полос на нескольких ногтях. Реже полидактильная продольная эритронихия может наблюдаться либо при аутосомно-доминантном буллезном, либо при гиперкератотическом генодерматозе.

Красный плоский лишай – папуло-сквамозное заболевание неизвестной этиологии. Дистрофия ногтей может возникнуть у 10% пациентов, стойкая дистрофия – у 4% людей. Местом поражения ногтя может быть проксимальный ногтевой валик, ногтевой матрикс или ногтевое ложе. Общие проявления включают истончение, продольные бороздки и трещины ногтевой пластины; рубцевание матрицы ногтя приводит к птеригии [8, 40]. Псевдобульбарный синдром. Лечение продольной эритронихии зависит от этиологии.

- **Онихопапиллома.** Биопсия для установления диагноза и иссечение опухоли могут одновременно устранить и продольную эритронихию, и опухоль (эффективность составляет 85%) [49].
- **Гломусная опухоль.** Полное удаление подногтевой гломусной опухоли может не только определить причину продольной эритронихии, но и привести к разрешению симптомов, связанных с опухолью [50].

Плоскоклеточный рак *in situ*. Местное иссечение: обычно достаточное для полного удаления рака (эффективность составляет 95%). Техника Мооса: обеспечивает микроскопический контроль краев резекции (эффективность составляет 97%). **Плоскоклеточный рак:** более обширные поражения, может потребоваться более обширное иссечение, иногда с ампутацией пальца (эффективность зависит от стадии). **Злокачественная меланом *in situ*** иссечение всего ногтевого аппарата (эффективность составляет 98%). **Системные заболевания** – терапия основного заболевания.

Новые методы лечения включают следующее.

- **Лазерная терапия.** Может быть эффективна при лечении онихопапиллом и некоторых случаях плоскоклеточного рака *in situ* (исследования ограничены).
- **Фотодинамическая терапия.** Используется для лечения некоторых случаев плоскоклеточного рака *in situ* (исследования ограничены).

Выводы

В результате обзора литературы, представленных в статье, можно сделать следующие выводы. Продольная эритронихия является важным клиническим признаком, обусловленным различными факторами, такими как доброкачественные и злокачественные опухоли, системные заболевания и другие состояния. Статистические данные подтверждают, что большинство случаев продольной эритронихии наблюдается у пациентов с монодактильной формой, особенно на больших пальцах рук.

Учитывая это, важно уделить внимание сопутствующим симптомам, таким как боль в дистальной части пальца, которая может быть связана с различными доброкачественными и злокачественными процессами. Классификация эритронихии по количеству пораженных ногтей и числу красных полос помогает лучше понять характер и возможную этиологию данного явления. Таким образом, раннее выявление и диагностика продольной эритронихии имеют важное значение для определения соответствующего лечения и прогноза заболевания.

Список литературы / References

1. Drozhzhina M., Bobro V., Derpaluk E. Darier's follicular dyskeratosis. Experience of successful therapy // *Vestnik dermatologii i venerologii*. – 2024. – V. 100.
2. Шахнович А. А., Круглова А. С., Стрелкович Т. И. Современные представления об ониходистрофиях: этиология, патогенез, клиника и лечение // *Вестник эстетической медицины*. – 2013. – Т. 12. – №. 4. – С. 77–83.
Shakhnovich A. A., Kruglova A. S., Strelkovich T. I. Modern concepts of onychodystrophies: etiology, pathogenesis, clinical picture and treatment // *Vestnik esteticheskoy meditsiny*. – 2013. – V. 12. – №. 4. – P. 77–83. [In Russ.].
3. Cohen P. R. Red lunula: case report and literature review // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1992. – V. 26. – P. 292–4.
4. Baran R., Dawber R. P. R., Richert B. Physical signs // *Baran and Dawber's diseases of the nails and their management*. – 3rd ed. – Osney Mead: Blackwell Science, 2001. – P. 48–103.
5. Cohen P. R. The lunula // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1996. – V. 34. – P. 943–53.
6. Siragusa M. et al. Peculiar dyschromic changes of finger nails in a patient with multiple system atrophy // *International Journal of Dermatology*. – 1998. – V. 37. – P. 156–60.
7. Baran R., Perrin C. Longitudinal erythronychia with distal subungual keratosis: onychopapilloma of the nail bed and Bowen's disease // *British Journal of Dermatology*. – 2000. – V. 143. – P. 132–5.
8. Jellinek N. J. Longitudinal erythronychia: suggestions for evaluation and management // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2011. – V. 64. – P. 167–74.
9. de Berker D. A., Perrin C., Baran R. Localized longitudinal erythronychia: diagnostic significance and physical explanation // *Archives of Dermatology*. – 2004. – V. 140. – P. 1253–7.
10. Baran R. et al. Idiopathic polydactylous longitudinal erythronychia: a newly described entity // *British Journal of Dermatology*. – 2006. – V. 155. – P. 219–21.
11. Gee B. C., Milard P. R., Dawber R. P. R. Onychopapilloma is not a distinct clinicopathological entity // *British Journal of Dermatology*. – 2002. – V. 146. – P. 156.
12. Harwood M. et al. Melanoma and squamous cell carcinoma on different nails of the same hand // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2008. – V. 58. – P. 323–6.
13. Abimelec P., Dumontier C. Basic and advanced nail surgery: part 2. Indications and complications // *Nails: diagnosis, therapy, surgery*. – 3rd ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. – P. 291–308.
14. Baran R. et al. Tumours of the nail apparatus and adjacent tissues // *Baran and Dawber's diseases of the nails and their management*. – 3rd ed. – Osney Mead: Blackwell Science, 2001. – P. 515–630.
15. Baran R., Perrin C. Localized multinucleate distal subungual keratosis // *British Journal of Dermatology*. – 1995. – V. 133. – P. 77–82.
16. Higashi N. Focal acantholytic dyskeratosis // *Hifu*. – 1990. – V. 32. – P. 507–10.
17. Baran R., Perrin C. Focal subungual warty dyskeratoma // *Dermatology*. – 1997. – V. 195. – P. 278–80.
18. Cogrel O., Beylot-Barry M., Doutré M. S. Subungual squamous cell carcinoma revealed by longitudinal erythronychia // *Annales de Dermatologie et de Venerologie*. – 2008. – V. 135. – P. 883–5.
19. Reuter G. et al. Maladie de Bowen ungueale a type d'erythronychie longitudinale: aspect dermoscopique et etude virologique // *Annales de Dermatologie et de Venerologie*. – 2005. – V. 132. – P. 569.
20. Dalle S. et al. Squamous cell carcinoma of the nail apparatus: clinicopathological study of 35 cases // *British Journal of Dermatology*. – 2007. – V. 156. – P. 871–4.
21. Siragusa M. et al. Skin pathology findings in a cohort of 1500 adult and elderly subjects // *International Journal of Dermatology*. – 1999. – V. 38. – P. 361–6.
22. Siragusa M. et al. Nail pathology in patients with hemiplegia // *British Journal of Dermatology*. – 2001. – V. 144. – P. 557–60.
23. Munro C. S., Cox N. H. An acantholytic dyskeratotic epidermal naevus with other features of Darier's disease on the same side of the body // *British Journal of Dermatology*. – 1992. – V. 127. – P. 168–71.
24. Cambiaghi S. et al. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus as a mosaic form of Darier's disease // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1995. – V. 32. – P. 284–6.
25. Venencie P. Y., Dallet A. Acantholytic dyskeratotic epidermal nevus: a mosaic form of Darier's disease? // *Annales de Dermatologie et de Venerologie*. – 1999. – V. 126. – P. 829–30.
26. Hoffman M. D., Fleming M. G., Pearson R. W. Acantholytic epidermolysis bullosa // *Archives of Dermatology*. – 1995. – V. 131. – P. 586–9.
27. Dhitavat J. et al. Acrokeratosis verruciformis of Hopf is caused by mutation in ATP2A2: evidence that it is allelic to Darier's disease // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2003. – V. 120. – P. 229–32.
28. Juhlin L., Baran R. Hereditary and congenital nail disorders // *Baran and Dawber's diseases of the nails and their management*. – 3rd ed. – Osney Mead: Blackwell Science, 2001. – P. 370–424.
29. Berk D. R. et al. A sporadic patient with Acrokeratosis verruciformis of Hopf and a novel ATP2A2 mutation // *British Journal of Dermatology*. – 2010. – V. 163. – №. 3. – P. 653–4.
30. Rallis E. et al. Acrokeratosis verruciformis of Hopf (Hopf disease): case report and review of the literature // *Dermatology Online Journal*. – 2005. – V. 11. – №. 2. – P. 10.
31. Tosti A., Baran R., Dawber R. P. R. The nail in systemic diseases and drug-induced changes // *Baran and Dawber's diseases of the nails and their management*. – 3rd ed. – Osney Mead: Blackwell Science, 2001. – P. 223–329.
32. Mancuso G., Fanti P. A., Berdondine R. M. Nail changes as the only skin abnormality in myeloma-associated systemic amyloidosis // *British Journal of Dermatology*. – 1997. – V. 137. – P. 471–2.
33. Cholez C. et al. Nail abnormalities and scleroderma-like lesions on the face associated with systemic amyloidosis // *Annales de Dermatologie et de Venerologie*. – 2005. – V. 132. – P. 252–4.
34. Derrick E. K., Price M. L. Primary systemic amyloid with nail dystrophy // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 1995. – V. 88. – P. 290P–1P.
35. Prat C. et al. Nail dystrophy in primary systemic amyloidosis // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. – 2008. – V. 22. – P. 107–9.
36. Desirre G. et al. Primary amyloidosis // *Giornale Italiano di Dermatologia e Venerologia*. – 1988. – V. 123. – P. 99–101.
37. Sanli H. et al. Evaluation of nail involvement in patients with chronic cutaneous graft versus host disease: a single-center study from Turkey // *International Journal of Dermatology*. – 2004. – V. 43. – P. 176–80.
38. Palencia S. I. et al. Lichenoid nail changes as sole external manifestation of graft vs. host disease // *International Journal of Dermatology*. – 2002. – V. 41. – P. 44–5.
39. Liddle B. J., Cowan M. A. Lichen planus-like eruption and nail changes in a patient with graft-versus-host disease // *British Journal of Dermatology*. – 1990. – V. 122. – P. 841–3.
40. de Berker D. A. R., Baran R., Dawber R. P. R. The nail in dermatological diseases // *Baran and Dawber's diseases of the nails and their management*. – 3rd ed. – Osney Mead: Blackwell Science, 2001. – P. 172–222.
41. Siragusa M. et al. Longitudinal red streaks on the big toenails in a patient with pseudobulbar syndrome // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. – 2001. – V. 15. – P. 85–6.
42. Van Geertruyden J. et al. Glomus tumours of the hand: a retrospective study of 51 cases // *Journal of Hand Surgery (British and European Volume)*. – 1998. – V. 21. – P. 257–60.
43. Moon S. E. et al. Subungual glomus tumor: clinical manifestations and outcome of surgical treatment // *Journal of Dermatology*. – 2004. – V. 31. – P. 993–7.
44. Lee L. J. et al. Subungual glomus tumours of the hand: diagnosis and outcome of the transungual approach // *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. – 2009. – V. 34E. – P. 685–8.
45. Meesri S. Subungual squamous cell carcinoma masquerading as chronic common infection // *Journal of the Medical Association of Thailand*. – 2010. – V. 93. – P. 248–51.
46. Robinette J. W., Day F. 3rd, Hahn P. Jr. Subungual squamous cell carcinoma mistaken for a verruca // *Journal of the American Podiatric Medical Association*. – 1999. – V. 89. – P. 435–7.
47. Oon H. H., Kumarasinghe S. P. W. Subungual squamous cell carcinoma masquerading as a melanotic macule // *Singapore Medical Journal*. – 2008. – V. 49. – P. e76–7.
48. Saijo S., Kato T., Tagami H. Pigmented nail streak associated with Bowen's disease of the nail matrix // *Dermatologica*. – 1990. – V. 181. – P. 156–8.
49. Hashimoto H. et al. Onychopapilloma presenting as longitudinal melanonychia: A case report and literature review // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2021. – V. 62. – №. 2. – P. 244–246.
50. Zheng Y. et al. Glomus tumor of the crissum: A case report and review of literature // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2022. – V. 65. – №. 1. – P. 164–166.

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторе

Щёткина М. В., к.м.н., врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, и.о. заведующего кафедрой. ORCID: 000-0002-7113-9195

ГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

Для переписки: Щёткина М. В. E-mail: ipkszc.cosm@mail.ru

Для цитирования: Щёткина М. В. Продольная эритронихия: единичные или множественные линейные красные полосы на ногтевой пластине: обзор клинических признаков и сопутствующих заболеваний. Медицинский алфавит. 2024; (25): 64–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-64-68>

About author

Shchetkina M. V., PhD Med, dermatovenerologist, cosmetologist, acting head of Dept. ORCID: 000-0002-7113-9195

Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Khabarovsk, Russia

For correspondence: Shchetkina M. V. E-mail: ipkszc.cosm@mail.ru

For citation: Shchetkina M. V. Longitudinal erythronychia: single or multiple linear red bands on the nail plate: a review of clinical features and associated conditions. Medical alphabet. 2024; (25): 64–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-64-68>



Особенности расстройств сна у детей с псориазом и коморбидными заболеваниями

С. Г. Бычков^{1,4}, Н. Н. Мурашкин^{1,2,3}, О. В. Кожевникова¹, Р. В. Епишев¹, Л. А. Опрятин¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

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

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

⁴ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проведение анализа наблюдений расстройств сна у детей с псориазом и коморбидными заболеваниями.

Материалы и методы. В данной статье приведено описание клинических случаев расстройств сна у пациентов 14 и 15 лет с псориазом и коморбидными заболеваниями (псориатическим артритом (ПсА) и экзогенно-конституциональным ожирением 2 степени), проходивших лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Результаты. По результатам сбора анамнеза и полисомнографического исследования (ПСГ) было установлено, что ребенок 14 лет с сочетанием тяжелого бляшечного псориаза (индекс PASI-21,3 балла) и ПсА имел синдром беспокойных ног (СБН) средней степени тяжести, снижение эффективности сна, повышение его фрагментарности вследствие частых пробуждений. У пациента 15 лет с бляшечным псориазом тяжелой степени тяжести (индекс PASI-66 баллов) и экзогенно-конституциональным ожирением 2 степени наблюдался синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) средней степени тяжести, а также увеличенное время засыпания, сниженная эффективность сна, его повышенная фрагментарность из-за частых пробуждений.

Выводы. Расстройства сна нередко встречаются у детей с псориазом и коморбидными патологиями. При этом реализация конкретного варианта диссомнии или парасомнии зависит как от основного заболевания, так и от сопутствующих.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: расстройства сна, псориаз, псориатический артрит, ожирение, полисомнография.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of sleep disorders in children with psoriasis and comorbid pathologies

S. G. Bychkov^{1,4}, N. N. Murashkin^{1,2,3}, O. V. Kozhevnikova¹, R. V. Epishev¹, L. A. Opryatin¹

¹National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

⁴Novosibirsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To analyze observations of sleep disorders in children with psoriasis and comorbid diseases.

Materials and methods. This article describes clinical cases of sleep disorders in 14- and 15-year-old patients with psoriasis and comorbid diseases (psoriatic arthritis (PsA) and exogenous-constitutional obesity of the 2nd degree) who were treated at National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russia.

Results. Based on the results of collecting anamnesis and polysomnographic study (PSG), it was found that a 14-year-old child with a combination of severe plaque psoriasis (PASI index-21.3 points) and PsA had restless legs syndrome (RLS) of moderate severity, decreased sleep efficiency, and increased sleep fragmentation due to frequent awakenings. A 15-year-old patient with severe plaque psoriasis (PASI-66 score) and grade 2 exogenous-constitutional obesity had moderate obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), as well as increased time to fall asleep, reduced sleep efficiency, and increased sleep fragmentation due to frequent awakenings.

Conclusions. Sleep disorders are common in children with psoriasis and comorbid pathologies. At the same time, the implementation of a specific variant of dyssomnia or parasomnia depends on both the underlying disease and the concomitant ones.

KEYWORDS: sleep disorders, psoriasis, psoriatic arthritis, obesity, polysomnography.

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

Введение

Псориаз является хроническим заболеванием мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующимся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между

провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. В настоящее время доказано, что повышение системного уровня провоспалительных цитокинов как у взрослых, так и у детей с псориазом

способствует хроническому субклиническому воспалению, которое, в свою очередь, приводит к коморбидным заболеваниям, таким как псориаз, артрит (ПсА), увеит, сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность и сахарный диабет, избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника и психиатрические заболевания [2–4].

При всем многообразии коморбидных заболеваний у пациентов с псориазом, стоит отметить проблему сопутствующих патологий, к которым относятся расстройства сна [5–7]. Распространенность диссомний и парасомний у больных чешуйчатым лишаем достаточно высока и варьирует от 0,05 % до 77,1 % [8], она также может быть обусловлена системным воспалением и непосредственным влиянием коморбидных заболеваний. Известно, что те или иные нарушения сна наблюдаются достоверно чаще у пациентов с ПсА (45,1 %), чем у пациентов только с кожными проявлениями псориаза (16 %) [9] и включают в себя низкое субъективное качество, короткую продолжительность, изменение латентности наступления сна и его эффективности [10]. Избыточная масса тела и ожирение приводят к нарушениям дыхания во сне, таким как храп и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [11].

Однако, до сегодняшнего дня неизвестны особенности расстройств сна при псориазе и его коморбидных заболеваниях среди детской популяции, так как все международные исследования данной проблемы посвящены взрослому населению.

Цель настоящего исследования

Проведение анализа наблюдений расстройств сна у детей с псориазом и коморбидными заболеваниями.

Материал и методы

В статье приведено описание клинических случаев расстройств сна у пациентов 14 и 15 лет с псориазом и коморбидными заболеваниями (ПсА и экзогенно-конституциональным ожирением 2 степени).

Результаты и обсуждение

Пациент Е., 14 лет. С 6 месяцев страдает псориазом, когда появились единичные папулы и бляшки в зоне подгузника, а также верхних и нижних конечностях. Лечился топическими глюкокортикостероидами (тГКС) с временным положительным эффектом.

В середине ноября 2013 г. был госпитализирован в областную стационар по месту жительства с диагнозом «Экссудативный псориаз, распространенная форма. Псориазическая артропатия.» с жалобами на высыпания в области волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей, повышение температуры тела до 38,5° С, а также утреннюю скованность в суставах. Лечился местной (тГКС и эмолиенты) и системной терапией (сульфасалазин) с временным положительным эффектом.

В ноябре 2014 г. пациент госпитализирован в ФГБНУ «НЦЗД», отделение кожных болезней в связи с ухудшением состояния с диагнозом «Генерализованный

пустулезный псориаз, тип Цумбуша. Псориазический артрит. Псориазическое поражение легких.», где была назначена антицитокиновая биологическая терапия препаратом этанерцепт и иммуносупрессивная терапия препаратом метотрексат. По окончании лечения выписан с улучшением и рекомендациями продолжить назначенную терапию по месту жительства.

В начале мая 2016 г. ребенок перенес острый бронхит, в связи с чем высыпания возникли снова и впоследствии распространились, принимая вид субэритродермии. В виду неэффективности лечения был повторно госпитализирован в ФГБНУ «НЦЗД», отделение дерматологии для инициации биологической терапии препаратом инфликсимаб, а также продолжения лечения метотрексатом. На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение кожного процесса, ребенок был выписан на амбулаторное ведение.

В октябре 2019 г. было отмечено очередное обострение настоящего заболевания в виде суставного синдрома, ониходистрофии и возникновения распространенных высыпаний. Пациент госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», отделение дерматологии, где был отменен инфликсимаб и инициирован устекинумаб с сохранением иммуносупрессивной терапии метотрексатом. Данное лечение было продолжено на амбулаторно-поликлиническом этапе с положительной динамикой.

Однако, в ноябре 2023 г. состояние пациента ухудшилось, что потребовало очередной госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», отделение дерматологии. При поступлении кожный патологический процесс распространенного симметричного характера с локализацией на коже волосистой части головы, туловища и конечностей. Представлен папулами розового цвета, сливающимися в бляшки с серебристо-белыми чешуйками на поверхности (рис. 1). Индекс площади и тяжести псориазических поражений PASI-21,3 балла. Отмечалось поражение ногтевых пластин в виде положительного «симптома наперстка», выраженной продольной исчерченности. Субъективно беспокоил умеренный зуд. Также был выражен суставной синдром в виде боли и отека. В связи с неэффективностью ранее проводимой терапии устекинумабом было принято решение отменить данный препарат и инициировать секукинумаб по жизненным показаниям.

Кроме того, пациент прошел комплексное обследование, в рамках которого была проведена полисомнография (ПСГ). По результатам данного исследования был установлен синдром периодических движений конечностями во сне (индекс leg moving (LM) в periodic leg moving (PLM) 23,1/час), который приводил к снижению эффективности сна (76,1 %), повышению его фрагментарности вследствие частых пробуждений. При сборе жалоб были отмечены субъективные неприятные ощущения в нижних конечностях, появляющиеся вечером и усиливающиеся по мере засыпания, что позволило выделить синдром беспокойных ног (СБН) средней степени тяжести (индекс LM в PLM 23,1/час). Данные расстройства сна могут быть связаны с псориазом и ПсА, как следствие системной воспалительной активности и субъективных болевых ощущений в нижних конечностях [12, 13].

Пациент Г., 15 лет. Дебют псориаза с 7 лет, когда появились высыпания на коже волосистой части головы в виде множественных папул, сливающихся в бляшки, на фоне отягощенной по данному заболеванию наследственности (бабушка по линии мамы страдает псориазом), а также психоэмоционального перенапряжения (пошла в первый класс). В возрасте 8 лет высыпания стали распространяться на кожу туловища, верхних и нижних конечностей и приняли непрерывно-рецидивирующее течение. Наблюдалась у врача-дерматовенеролога по месту жительства амбулаторно, а также периодически (1–2 раза в год) получала лечение в условиях круглосуточного стационара десенсибилизирующими препаратами, антигистаминными, местными кератолитическими и кератоплатическими средствами, ТГКС с незначительным, временным положительным эффектом.

В середине февраля 2020 г. возникло обострение на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в виде сливающихся бляшек, занимающих обширные площади, а также множественных мокнущих чешуе-корок в очагах поражения кожных покровов. Беспокоил выраженный зуд и болезненность высыпаний. Лечились амбулаторно ТГСК и эмолиентами с незначительным эффектом. С середины марта 2020 г. по середину апреля 2020 г. находилась на лечении в условиях круглосуточного стационара по месту жительства, где была проведена телемедицинская консультация в двух федеральных центрах г. Москвы, рекомендовано начать проведение терапии генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб. С 10 апреля 2020 г. начала получать терапию данным препаратом с выраженным положительным эффектом.

В июле 2023 г. возникло обострение настоящего заболевания, пациент был госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», отделение дерматологии, где вдвое увеличили дозировку устекинумаба. Однако, после выписки из стационара на фоне лечения препаратом в данной дозировке амбулаторно,



Рисунок 1. Пациент Е., 14 лет с сочетанием тяжелого бляшечного псориаза (индекс PASI-21,3 балла), псориатического артрита (ПсА) и синдрома беспокойных ног (СБН) средней степени тяжести



Рисунок 2. Пациент Г., 15 лет с сочетанием тяжелого бляшечного псориаза (индекс PASI-66 баллов), экзогенно-конституционального ожирения 2 степени и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) средней степени тяжести

должного положительного эффекта не было достигнуто. В связи с этим, в декабре 2023 г. препарат был отменен и назначено лечение метотрексатом в условиях круглосуточного стационара по месту жительства. После выписки пациент продолжил получать данный препарат с положительным эффектом.

В феврале 2024 г. состояние ухудшилось, в связи с чем ребенок был госпитализирован повторно в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», отделение дерматологии. На момент осмотра кожный патологический процесс носил распространенный симметричный характер, локализовался на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностях и был представлен множественными папулами розово-красного цвета, сливающимися в обширные бляшки (рис. 2). Индекс площади и тяжести псориатических поражений PASI-66 баллов. Также было выявлено поражение ногтевых пластин в виде положительного «симптома наперстка», выраженной

продольной исчерченности. Субъективно беспокоил умеренный зуд. Отдельно стоит отметить повышенный индекс массы тела ребенка, который составлял 32,9 кг/м², что соответствовало ожирению 2й степени. В связи с недостаточной эффективностью системной терапии метотрексатом и устекинумабом было принято решение об инициации секукинаумабом.

При дополнительном обследовании была проведена ПСГ, которая показала увеличенное время засыпания, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) средней степени тяжести (индекс общих апноэ/гипопноэ (ИАГобщ) 7,6/час, индекс обструктивных апноэ/гипопноэ (ИАГобстр) 7,6/час), ассоциированный с положением тела во сне на спине, и, как следствие сниженную эффективность сна (78,4%), его повышенную фрагментарность из-за частых пробуждений. Данные расстройства сна могут быть обусловлены как самим псориазом, так и ожирением и связаны с системным воспалением, а также повышенным отложением жировой ткани в верхних дыхательных путях и изменением их анатомических характеристик [14].

Заключение

Таким образом, часто недооцениваемая диагностика расстройств сна у детей с псориазом и коморбидными заболеваниями является актуальной в современной клинической практике. При этом реализация конкретного варианта диссомний или парасомний зависит как от основного заболевания, так и от сопутствующих. Необходимо дальнейшее изучение особенностей взаимосвязи данных патологий для ранней верификации и коррекции, что позволит улучшить качество жизни пациентов детского возраста.

Сведения об авторах

Бычков Станислав Германович, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии¹, врач-дерматовенеролог⁴. E-mail: Stasbychkov9409@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9135-5274

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии¹, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии², профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии³. E-mail: m_nn2001@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9719-1656

Козhevnikova Ольга Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением инструментальной диагностики, главный научный сотрудник лаборатории лучевой и инструментальной диагностики¹. E-mail: olgafad2010@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8562-6851

Епишев Роман Владимирович, к.м.н., врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии, научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии¹. E-mail: drepishev@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4107-4642

Опрытин Леонид Андреевич, к.м.н., врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии¹. E-mail: opryatin.l@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0858-8780

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
²ФГАУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
⁴ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Новосибирск

Автор для переписки: Бычков Станислав Германович.
E-mail: Stasbychkov9409@mail.ru

Для цитирования: Бычков С.Г., Мурашкин Н.Н., Козhevnikova O.B., Епишев Р.В., А. Опрятин. А. Особенности расстройств сна у детей с псориазом и коморбидными заболеваниями. Медицинский алфавит. 2024; (25): 69–72.
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-69-72>

Список литературы / References

1. Псориаз: клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; 2023.
Psoriasis: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. All-Russian public organization «Russian Society of Dermatology and Cosmetology»; 2023. (In Russ.).
2. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, Cordaro KM, Daniels SR, Eichenfield A, Gelfand JM, Gottlieb AB, Kimball AB, Lebwohl M, Mehta NN, Paller AS, Schwimmer JB, Styne DM, Van Voorhees AS, Tom WL, Eichenfield LF. Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. *JAMA Dermatol.* 2017 Jul 1;153(7):698–704. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0499. PMID: 28514463; PMCID: PMC5748031.
3. Mendiatta V, Meena AK, Verma B, Jain A. Comorbidities in Paediatric Psoriasis: Experience from a Tertiary Care Centre. *Indian J Dermatol.* 2023 Sep-Oct;68(5):492–496. doi: 10.4103/ij.d.ijd_276_23. PMID: 38099121; PMCID: PMC10718227.
4. Marani A, Rizzetto G, Radi G, Molinelli E, Capodaglio I, Ofidani A, Simonetti O. Metabolic Comorbidities and Cardiovascular Disease in Pediatric Psoriasis: A Narrative Review. *Healthcare (Basel).* 2022 Jun 25;10(7):1190. doi: 10.3390/healthcare10071190. PMID: 35885717; PMCID: PMC9317828.
5. Guo M, Su J, Zheng S, Chen B. Sleep in psoriasis: A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2024 Jan;176:111543. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111543. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37956475.
6. Smith P, Jin JQ, Spencer RK, Elhage KG, Johnson CE, Haran K, Kranyak A, Davis MS, Hakim M, Prather AA, Stone KL, Liao W, Bhutani T. Psoriasis and Sleep Disturbance: A US Population-Based Study Using the NHANES Database. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024 Aug;14(8):2277–2283. doi: 10.1007/s13555-024-01211-2. Epub 2024 Jun 28. PMID: 38940897; PMCID: PMC11333390.
7. Tas B, Kabeloglu V, Soyul A, Atakli D. Sleep Quality in Psoriasis Patients and its Relations with Possible Affecting Factors. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020 May 20;54(2):181–187. doi: 10.14744/SEMB.2018.53189. PMID: 32617055; PMCID: PMC7326668.
8. Hallioua B, Chelli C, Misery L, Taieb J, Taieb C. Sleep Disorders and Psoriasis: An Update. *Acta Derm Venereol.* 2022 Apr 27;102:adv00699. doi: 10.2340/actadv.v102.1991. PMID: 35191513; PMCID: PMC9574693.
9. Duvefarp A, Østergaard M, Skov L, Seifert O, Tveit KS, Danielsen K, Iversen L. Quality of life and contact with healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic Patient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *Arch Dermatol Res.* 2019 Jul;311(5):351–360. doi: 10.1007/s00403-019-01906-z. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30868221; PMCID: PMC6546664.
10. Toledano E, Hidalgo C, Gómez-Lechón L, Ibáñez M, Chacón CC, Martín-Vallejo J, Pastor S, Montilla C. SLEEP quality in patients with psoriatic arthritis and its relationship with disease activity and comorbidities: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2023 Dec 21;13(1):22927. doi: 10.1038/s41598-023-48723-z. PMID: 38129461; PMCID: PMC10739913.
11. Calcaterra V, Rossi V, Tagi VM, Baldassarre P, Grazi R, Taranto S, Zuccotti G. Food Intake and Sleep Disorders in Children and Adolescents with Obesity. *Nutrients.* 2023 Nov 9;15(22):4736. doi: 10.3390/nu15224736. PMID: 38004130; PMCID: PMC10675320.
12. Solak B, Aydın B, Yüksek G, Yaldız M. Restless legs syndrome in patients with psoriasis: association with inflammation and sleep quality. *Int J Dermatol.* 2023 Apr;62(4):501–507. doi: 10.1111/ijd.16532. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36468846.
13. Sanlıci SC, Colak S, Aydoğan Baykara R, Öktem A, Cüre E, Omma A, Kucuk A. Evaluation of restless legs syndrome and sleep disorders in patients with psoriatic arthritis. *Z Rheumatol.* 2019 Dec;78(10):987–995. English. doi: 10.1007/s00393-018-0562-y. PMID: 30421034.
14. Кельмансон И.А. Ожирение и расстройства сна у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2019; 2:39–45. DOI: 10.26442/26586630.2019.2.190398
15. Kelmanson I.A. Obesity and sleep disorders in children. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019; 2:39–45. (In Russ.). DOI: 10.26442/26586630.2019.2.190398

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

About authors

Bychkov Stanislav G., junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children at Dept of Scientific Research in Pediatrics¹, dermatovenerologist⁴. E-mail: Stasbychkov9409@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9135-5274

Murashkin Nikolay N., DM Sci (habil.), professor, head of Research Institute of Pediatric Dermatology, head of Dept of Dermatology and Allergology, head of Laboratory of Skin Pathology in Children at Dept of Scientific Research in Pediatrics¹, professor of Dept of Pediatrics and Pediatric Rheumatology², professor at Dept of Dermatology and Cosmetology³. E-mail: m_nn2001@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9719-1656

Kozhevnikova Olga V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Instrumental Diagnostics, chief researcher at Laboratory of Radiation and Instrumental Diagnostics¹. E-mail: olgafad2010@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8562-6851

Yepishev Roman V., PhD Med, dermatovenerologist at Dept of Dermatology and Allergology, researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children at Dept of Scientific Research in Pediatrics¹. E-mail: drepishev@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4107-4642

Opryatyn Leonid A., PhD Med, dermatovenerologist at Dept of Dermatology and Allergology, junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children at Dept of Scientific Research in Pediatrics¹. E-mail: opryatyn.l@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0858-8780

¹National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

⁴Novosibirsk Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Bychkov Stanislav G. E-mail: Stasbychkov9409@mail.ru

For citation: Bychkov S.G., Murashkin N.N., Kozhevnikova O.V., Epishev R.V., Opryatyn L.A. Features of sleep disorders in children with psoriasis and comorbid pathologies. *Medical alphabet.* 2024; (25): 69–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-69-72>



Современные представления о пустулёзном псориазе: патогенез, диагностика, лечение

Е. А. Шатохина^{1,2}, И. Г. Егошина³, А. С. Бридан-Ростовская¹, Л. С. Круглова¹

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

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

³ГУ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», Кемерово

РЕЗЮМЕ

Псориаз – хроническое заболевание кожи, имеющее разнообразные клинические формы. Редкие варианты пустулёзного псориаза связаны с доминированием в патогенезе врожденных и аутовоспалительных иммунных реакций, ведущую роль в которых играет цитокин IL-36. Перспективы терапии генерализованного пустулёзного псориаза связаны с использованием ингибиторов активности этого цитокина. Данные по эффективности лечения генерализованного пустулёзного псориаза ингибиторами IL-17A ограничены, хотя препараты более доступны для практической деятельности. Продemonстрирована серия клинических случаев успешного использования нетакимаба в терапии генерализованного пустулёзного псориаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пустулёзный псориаз, генетика, IL-36, IL-17A, интерлейкин 36, интерлейкин 17A, аутовоспаление, генно-инженерная биологическая терапия, нетакимаб

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current concepts of pustular psoriasis: pathogenesis, diagnosis, treatment

E. A. Shatokhina^{1,2}, I. G. Egoshina³, A. S. Bridan-Rostovskaya¹, L. S. Kruglova¹

¹Central State Medical Academy» Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian

²Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Kuzbass Clinical Dermatovenerological Dispensary, Kemerovo, Russia

SUMMARY

Psoriasis is a chronic skin disease with a variety of clinical forms. Rare variants of pustular psoriasis are associated with the dominance in the pathogenesis of innate and autoinflammatory immune reactions, the leading role in which is played by the cytokine IL-36. Prospects for therapy of generalized pustular psoriasis are associated with the use of inhibitors of the activity of this cytokine. Data on the efficacy of treatment of generalized pustular psoriasis with IL-17A inhibitors are limited, although the drugs are more readily available in practice. A series of clinical cases of successful use of netakimab in the therapy of generalized pustular psoriasis is demonstrated.

KEYWORDS: pustular psoriasis, genetics, IL-36, IL-17A, interleukin 36, interleukin 17A, autoinflammation, biological drugs, netakimab

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

Введение

Псориаз – хроническое заболевание кожи, которым страдают до 3 % населения. С клинической точки зрения псориаз можно разделить на пустулёзный и непустулёзный [1], между этими двумя крайними проявлениями существует широкий спектр клинических вариантов псориаза. Наиболее распространенной формой псориаза является обыкновенный бляшечный псориаз, который составляет подавляющее большинство случаев или до 90 % от общего числа и характеризуется шелушащимися бляшками, чаще расположенными симметрично на коже разгибательных поверхностей локтей, коленей, волосистой части головы и пояснично-крестцовой области [2–4].

Пустулёзный псориаз характеризуется богатыми нейтрофилами стерильными пустулами, составляет малую часть от общего числа случаев псориаза, может проявляться как локализованным поражением кожи, так

и генерализованными распространенными высыпаниями. Локализованные формы включают ладонно-подошвенный пустулёз, при котором пустулы появляются на подошвах и ладонях, и акродерматит Аллопо, при котором пустулы поражают ногтевой аппарат. Когда ладонно-подошвенный пустулёзный псориаз присутствует наряду с бляшечным псориазом, его называют ладонно-подошвенным пустулёзным псориазом. Генерализованный пустулёзный псориаз (ГПП) имеет несколько вариантов: острая форма, вариант Цумбуша, который связан с системными симптомами; импетиго герпетиформное, возникает во время беременности; менее распространенные пустулёзные подтипы: аннулярный пустулёзный псориаз и ювенильный пустулёзный псориаз. Связь с пустулёзным псориазом субкорнеального пустулёзного дерматоза, также известного как болезнь Снеддона-Уилкинсона, еще является предметом дискуссий [1, 3, 5–11].



Рисунок 1. Генерализованный пустулезный псориаз

В то время как патогенез бляшечного псориаза достаточно хорошо изучен, гораздо меньше известно о пустулезных формах псориаза. С иммунологической точки зрения существуют различия: IL-17 играет одну из ведущих ролей в бляшечном псориазе, тогда как цитокиновая ось IL-36 доминирует в пустулезных формах псориаза [12–14]. Генетические исследования показали, что бляшечный и пустулезные формы псориаза различаются по своей этиологии: HLA-Cw6, основной фактор риска бляшечного псориаза, не связан с пустулезными формами псориаза, а мутации в гене, кодирующем антагонист рецептора IL-36 (IL36RN), предрасполагает к пустулезному псориазу, но не к бляшечному псориазу. На сегодняшний день мутации в шести генах (*IL36RN*, *CARD14*, *APIS3*, *MPO*, *SERPINA3*, *IL1RN*) были определены как генетические предрасполагающие факторы пустулезного псориаза [1, 12, 14, 17, 18].

Клиническая картина часто демонстрирует острую воспалительную реакцию кожи с выраженной эритемой, отеком, множественными пустулами и умеренным шелушением. Возможны кольцевидные и серпигиозные очаги с пустулами, расположенными по периферии воспаленных участков, характерные для аннулярного пустулезного псориаза. Часто пустулы при локализации на ладонях и подошвенных поверхностях имеют коричневый оттенок. Роговой слой отслаивается с характерными тянущимися чешуйками. В стадии разрешения пустулезные поражения трансформируются в эритематозные пятна и бляшки с мелким поверхностным шелушением (рис. 1). При распространенной форме это будет соответствовать эритродермическому псориазу, – состоянию, которое часто следует за распространенным пустулезным псориазом. ГПП имеет высокую тенденцию к переходу в эритродермический

псориаз. Эта тяжелая форма псориаза характеризуется диффузным покраснением, охватывающим не менее 75% площади поверхности тела, мелкопластинчатым шелушением, что уже более характерно для псориаза обыкновенного, но в отличие от него ГПП может быть жизнеугрожающим [1, 3–5, 12, 15].

Диагностика как бляшечного, так и пустулезного псориаза чаще проводится клинически при оценке состояния кожных покровов (табл. 1). При более тяжелом ГПП могут наблюдаться дополнительные клинические проявления, как конъюнктивит, нарушения функции печени, отеки, лихорадка и лейкоцитоз. Такая клиника может привести к ошибочному диагнозу системной инфекции и прекращению иммуносупрессивного лечения. Пустулезный псориаз возникает как осложнение бляшечного псориаза или спонтанно на ранее неизменной коже, что можно подтвердить гистологически.

Гистологические изменения при пустулезном псориазе, развившемся при предшествующем бляшечном, демонстрируют нейтрофильные микроабсцессы в шиповатом и роговом слоях на фоне выраженного акантоза и удлиненных сосочках дермы, характерных для бляшечного псориаза при сочетании двух форм. Пустулезный первичный псориаз патоморфологически представлен содержащими нейтрофилы крупными пустулами под роговым слоем на фоне почти неизменной кожи.

Таблица 1
Клинические формы пустулезного псориаза [12, 19–22]

Тип пустулезного псориаза	Генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша	Импетиго герпетиформное (пустулезный псориаз беременных)	Аннулярный пустулезный псориаз	Ювенильный пустулезный псориаз	Ладонно-подошвенный пустулезный псориаз	Акродерматит Аллопо
Клиническая картина	Стерильные субкорнеальные пустулы, которые разрастаются в гнойные озера и связаны с системными симптомами	Субкорнеальные пустулы на эритематозном фоне	Полициклические эритематозные поражения с пустулами по периферии очагов	Представлены в виде кольцевидных поражений с пустулами, похожими на ГПП у взрослых	Стерильные пустулы примерно одинакового диаметра желто-коричневого оттенка на ладонях и подошвах	Образование стерильных пустул, поражающих кончики пальцев рук и ног
Диагностика	Макроскопически видимые пустулы с признаками системного воспаления или без них (лихорадка, повышение уровня воспалительных маркеров, лейкоцитоз)	Возникает во время беременности, также может иметь послеродовые обострения. Типично для третьего триместра беременности. Лихорадка, недомогание, тошнота, диарея, повышение уровня воспалительных маркеров, лейкоцитоз	Более мягкие системные симптомы, чем у ГПП. Часто нет истории псориаза	У больных детей наблюдаются системные изменения, схожие с таковыми у взрослых пациентов с ГПП.	Пустулы на руках и ногах с сопутствующим классическим бляшечным псориазом или без него	Гнойное поражение ногтевого аппарата, часто одностороннее

Примечание: ГПП – генерализованный пустулезный псориаз.

В настоящее время нет достаточных данных о развитии и течении пустулезных форм псориаза. ГПП, наиболее описанный подтип, характеризуется развитием генерализованных стерильных пустул, которые могут иметь острое, подострое и иногда хроническое течение. У пациентов могут быть фазы типичного бляшечного псориаза до или после ГПП [23, 24]. Примерно 65 % случаев ГПП возникают у пациентов с предшествующим диагнозом псориаза обыкновенного, однако несмотря на это совпадение, патогенетическая связь между этими состояниями все еще не полностью ясна. Частота рецидивов неизвестна, и существует мало данных о долгосрочном прогнозе ГПП. Процент летальных случаев снижается при анализе публикаций в хронологическом порядке с 30 % до 3 % [25–27]. Ограничением этих исследований является включение более легких, локализованных подтипов пустулезного псориаза, тем самым недооценивая тяжесть и осложнения ГПП.

Обнаружено, что пустулезный псориаз чаще встречается у женщин, средний возраст начала ГПП составляет 31 год [7]. Начало бляшечного псориаза чаще всего происходит в возрасте 15–22 лет, со вторым, но меньшим пиком начала в возрасте 55–70 лет [28].

Факторы риска

Данные генетических исследований пустулезного псориаза предоставили некоторую основу для понимания возникновения пустулезного псориаза. Дисбиоз микробиоты или воздействие провоцирующих препаратов при наличии генетических предрасполагающих факторов лежит в основе его развития, хотя большая часть доказательств основана на публикациях клинических случаев. Есть данные о лекарственной провокации: пустулезный псориаз может быть вызван тербинафином, пенициллином, литием, йодом, гидроксихлорохином [29–30]. Нерациональное использование или отмена глюкокортикостероидов является известным провоцирующим фактором, также пустулезный псориаз может возникнуть как парадоксальная реакция на длительное лечение ингибиторами ФНО-альфа. Обнаружена связь бактериальных и вирусных инфекций (*Staphylococcus aureus*, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус) с обострениями ГПП [34, 36]. Курение является известным фактором риска развития ладонно-подошвенного пустулезного псориаза [31–38].

Патогенез

Значительный прогресс продемонстрировали исследования последних лет в прояснении некоторых генетических и иммунологических факторов, вовлеченных в развитие пустулезного псориаза. Патогенетической основой является взаимосвязь цитокинов семейств IL-36 и IL-1 [16]. Цитокины семейства IL-36 являются активаторами аутовоспалительных реакций, которые лежат в основе пустулезного псориаза, о чем свидетельствует быстрый и выраженный клинический ответ, наблюдаемый при ингибировании рецептора IL-36 [39]. В отличие от аутоиммунитета (адаптивного иммунного процесса) аутовоспаление является процессом, при котором клетки

врожденного иммунитета наносят повреждение тканям при отсутствии внешнего стимула. Аутовоспаление может быть инициировано aberrантной продукцией воспалительных цитокинов и/или изменениями в сигнальной системе цитокинов. Аутовоспалительные заболевания вызываются генетическими мутациями в молекулах и путях, которые участвуют во врожденных иммунных реакциях [40, 41].

Продукция IL-1 и IL-36 увеличивается при бляшечных формах псориаза, но она примерно в десять раз выше при пустулезных формах. Терапевтическая блокада ИЛ-1 при ГПП показало некоторую эффективность [42], но ответ значительно более скромный, чем тот, который наблюдается при ингибировании ИЛ-36 [39].

Кератиноциты являются основным источником IL-36 в коже, экспрессия IL-36 активируется другими провоспалительными цитокинами: IL-1, TNF и IL-17A, при этом IL-36 секретируется как полноразмерный «pro-IL-36». При воздействии протеаз, полученных из нейтрофилов, включая эластазу, катепсин G или протеазу 3, цитокины IL-36 расщепляются до укороченной формы, которая имеет более чем в 500 раз большую биологическую активность. Этот усеченный IL-36 вновь воздействует на кератиноциты через рецептор IL-36 (IL-36R), вызывая еще большую экспрессию IL-36, усиливая порочный круг, а также экспрессию нейтрофильных хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL6 и CXCL8 (IL-8)), которые привлекают все большее количество нейтрофилов в кожу [12].

Основные протеазы, которые вовлечены в обработку цитокинов IL-36, включают нейтрофильные протеазы катепсин G, эластазу, протеиназу-3 нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые в избытке присутствуют в пустулезных псориазных поражениях кожи, служащими платформами для их обработки и активации. Такая обработка увеличивает биологическую активность цитокинов IL-36 примерно в 500 раз (рис. 2) [14, 43, 44].

IL-36 активно экспрессируется кератиноцитами кожи, экспрессия может быть усилена провоспалительными цитокинами IL-1, TNFα и IL-17A других иммунных клеток (DC-дендритных клеток; CD4+ Т-клеток). Связывание IL36 стимулирует сигнальные пути ядерного фактора каппа b (NF-κB) и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). Отрицательные регуляторы цепи – ингибиторы сериновой протеазы, SERPINA1 и SERPINA3, подавляют активность протеазы (рис. 2) [12].

IL-36 также действует на Т-клетки и на дендритные. В последних клетках активация IL-36 способствует созреванию и увеличивает экспрессию главного комплекса гистосовместимости МНС класса II вместе с костимулирующими молекулами CD80 и CD86 в дополнение к стимулированию секреции провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-23, TNF и IL-6 [45, 46]. IL-36 приводит к индукции IFN-γ, IL-4 и IL-17 Т-клетками и способствует увеличению Т-клеток CD4 и продукции IL-17A при ГПП [45, 47, 48]. Эта активация и вклад как Т-клеток, так и дендритных клеток в реакции, опосредованные IL-36, могут объяснить терапевтическую эффективность ингибиторов TNF или IL-17A у многих пациентов с ГПП [45, 48, 49].

Лечение

Пустулезный псориаз трудно поддается лечению, и пока нет одобренных препаратов специально для терапии этого заболевания. Ранее терапевтические возможности были ограничены циклоспорином, метотрексатом и ацитретином в качестве терапии первой линии, часто с различными ответами на лечение [51]. За последние два десятилетия многие из существующих биологических препаратов, одобренных для бляшечного псориаза, использовались для лечения пациентов с пустулезным псориазом. Было показано, что ингибитор ФНО-альфа инфликсимаб эффективен в случаях и небольших сериях случаев пациентов с острым ГПП [52]. Однако следует отметить, что парадоксальный псориаз может возникнуть после лечения ингибиторами ФНО-альфа, и они часто имеют пустулезную природу, проявляясь чаще всего как ладонно-подошвенный пустулёз [53, 54]. Было обнаружено, что устекинумаб, который нацелен на общую субъединицу р40 ИЛ-12 и ИЛ-23, показывает эффективность у четырех пациентов с ГПП; но у троих из них уже был бляшечный псориаз, что затрудняло интерпретацию результатов [55]. Устекинумаб также продемонстрировал умеренную терапевтическую эффективность при ладонно-подошвенном пустулёзе [56, 57]. Анакинра – блокатор

ИЛ-1, рекомбинантный ингибитор ИЛ-1РА, показал свою эффективность у одного пациента с анамнезом бляшечного псориаза и ГПП [42]. Аналогичным образом, гевокизумаб, новый ингибитор ИЛ-1β, продемонстрировал эффект у двух пациентов с ГПП без предшествующего анамнеза бляшечного псориаза [59]. Другой ингибитор ИЛ-1β, канакинумаб, показал успешные результаты лечения у пациента с тяжелой формой ГПП и частичный ответ у двух пациентов с тяжелой формой ладонно-подошвенного пустулёза [60, 61]. Совсем недавно было показано, что моноклональное антитело, нацеленное на рецептор ИЛ-36 (спесолимаб), эффективно по данным исследований у пациентов с ГПП, причем у всех пациентов наблюдалось быстрое улучшение состояния кожи в течение 4 недель после введения однократной дозы спесолимаба [39]. Терапевтический ответ на ингибитор ИЛ-17А секукинумаб был показан в открытом однокрупном исследовании 12 японских пациентов с ГПП в течение 16 недель [49]. Другое исследование, изучающее клинический ответ на лечение екукинумабом при ладонно-подошвенном пустулёзе, показало скромное улучшение на 16 неделе, при этом 27% пациентов достигли 75% улучшения по сравнению с исходным уровнем [58].

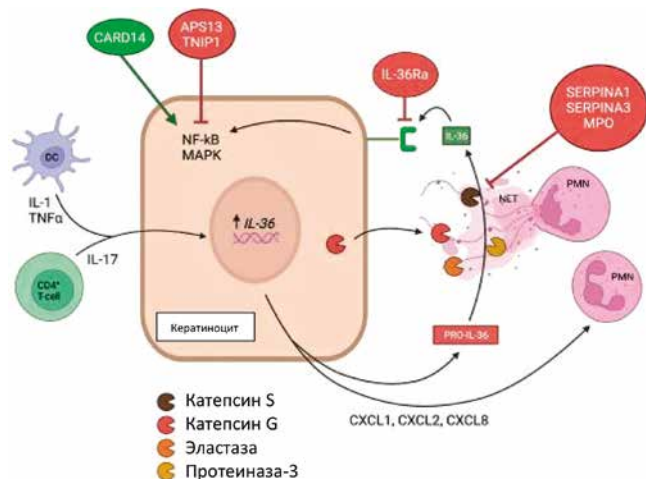


Рисунок 2. Патогенез пустулезного псориаза (адаптировано из Young K.Z. с соавт. [50])

Нетакимаб в терапии ГПП

Нетакимаб – оригинальное моноклональное антитело, блокирующее ИЛ-17А, разработанное российской биотехнологической компанией «БИОКАД». Препарат зарегистрирован для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита [62]. Учитывая знания о патогенезе ГПП и результаты успешного использования препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17А, эффективность нетакимаба у данной категории пациентов прогнозируема, что доказывает следующая серия клинических случаев.

Ответ на лечение генерализованного пустулезного псориаза оценивается с помощью индекса GPPASI (General Pustular Psoriasis Area and Severity Index). Это модифицированная версия шкалы площади и тяжести псориаза (PASI), в которой оценка инфильтрации заменена оценкой пустулизации.

Обобщив результаты 4 случаев лечения нетакимабом пациентов с ГПП отмечено, что у всех четырех пациентов наблюдалось выраженное очищение и снижение показателя площади и тяжести генерализованного пустулезного псориаза (GPPASI) в течение первой недели после первой инъекции с последующим значительным улучшением к 1 месяцу наблюдения и почти полным или полным очищением кожи к 10 неделе терапии (рис. 3) Было обнаружено, что нетакимаб успешно приводит к ремиссии пациентов, демонстрируя быстрое очищение и далее обеспечивает длительную ремиссию кожного процесса. Особенно важно, что при развитии ГПП на фоне предшествующего псориаза бляшечного и псориатического артрита продолжение поддерживающей терапии нетакимабом соответствует показаниям и оказывает лечебное стойкое воздействие на все проявления осложненной формы псориаза.

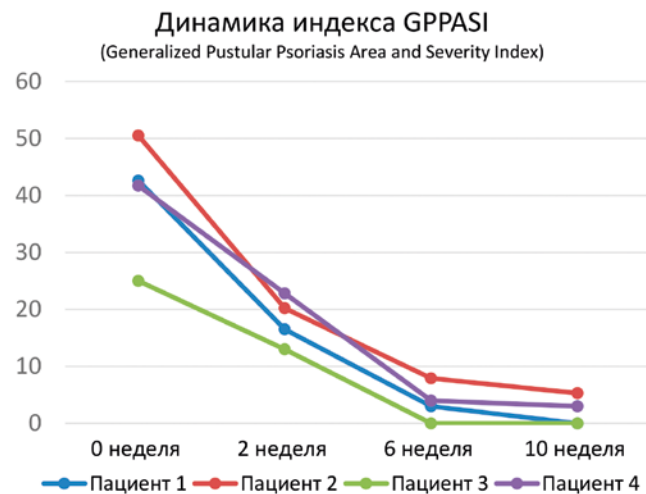


Рисунок 3. Динамика индекса GPPASI у пациентов с генерализованным пустулезным псориазом на фоне терапии нетакимабом

Клинический пример

Пациент М.: молодая женщина 32 лет обратилась с жалобами на приступообразное появление красных пятен и «гнойничков», сопровождающиеся жжением и болезненностью; недомогание, повышение температуры в вечернее время до 37.5 градусов Цельсия.

Anamnesis morbi: считает себя больной с 13-летнего возраста, когда впервые появились высыпания на волосистой части головы, начало заболевания ни с чем не связывает. Наблюдалась у дерматолога с диагнозом псориаз обыкновенный, для контроля над высыпаниями использовала топические стероиды с хорошим эффектом.

С 2020 года после родов и сильного стресса высыпания приобрели распространенный характер, и впервые появились пустулезные элементы. Получала амбулаторное лечение в частной клинике с назначением системных стероидов, — высыпания регрессировали на фоне лечения и появлялись снова после отмены терапии. В 2021 году на фоне наступления следующей беременности отметила, что высыпания стали появляться реже, контролировала их возникновение наружными стероидами. В конце 2022 года на фоне родов и эмоционального потрясения — обострение псориаза с появлением пустулизации. В период кормления грудью назначение системной базисной иммуносупрессивной терапии не было возможным, прошла курс фототерапии, использовала наружные препараты. На фоне лечения высыпания постоянно рецидивировали, самостоятельно делала инъекции дексаметазона. Осенью 2023 года появились вышеперечисленные жалобы, патологический процесс стал носить прогрессирующий характер (рис. 4). В январе 2024 года пациентке была назначена генно-инженерная биологическая терапия: наталимаб 120 мг (60мг+60мг) подкожно согласно стандартной схеме 0, 1, 2 недели лечения, далее каждые 4 недели поддерживающие инъекции по 120 мг.

Динамика клинических проявлений отражена на рисунках, демонстрирующих выраженный эффект наталимаба при лечении ГПП уже в первые недели терапии в виде регресса высыпаний,

эритемы, отека, шелушения (рис. 5). Субъективно пациентка отмечала значительное облегчение состояния — уменьшение боли, зуда, отсутствие повышения температуры в первую неделю терапии, далее улучшение состояния кожи позволило нормализовать образ жизни, определенно повысив её качество. Регресс высыпаний был еще более активный к 4-й неделе терапии наталимабом (рис. 6), к 10 неделе кожный процесс полностью разрешился. Поддерживающая терапия наталимабом в дальнейшем дала возможность поддерживать стойкую ремиссию.

В настоящее время пациентка продолжает терапию наталимабом, обеспечивающего полный контроль над псориазом и состояние чистой кожи.

Заключение

В последние годы был достигнут огромный прогресс в расширении понимания патогенеза пустулезного псориаза: идентификация предрасполагающих генетических факторов и определение новых терапевтических мишеней, таких как IL-36. Однако известные генетические маркеры объясняют не все случаи пустулезного псориаза, необходимы исследования, которые помогут выявить другие предрасполагающие генетические варианты, взаимосвязь между формами пустулезного псориаза, их течение и прогноз, а также исследование сложных взаимодействий между различными протеазами и их ингибиторами.



Рисунок 4. Прогрессирующий генерализованный пустулезный псориаз до начала терапии наталимабом



Рисунок 5. Клиническое картика после 1-й инъекции наталимаба (120 мг) через 1 неделю



Рисунок 6. Клиническая картина после 3-х инъекций нетакимаба (по 120 мг) – 3 недели терапии



Рисунок 7. Клиническая картина после 13-й инъекции нетакимаба (по 120 мг) – 39 недель терапии

Генерализованный пустулезный псориаз является тяжелым кожным процессом, сопровождающимся лихорадкой, нарушением общего состояния, значительно нарушающим качество жизни, возможным летальным исходом. Лечение ГПП остается сложной задачей. Клинические данные и исследования подтверждают низкую эффективность стандартной терапии псориаза (ацитретина, метотрексата, циклоспорина) [4, 7, 8, 11]. Тяжесть общего состояния в ряде случаев требует одномоментного назначения двух системных препаратов, в том числе и системных глюкокортикостероидов, что связано с высоким риском токсичности и развитием резистентности. Биологические препараты, нацеленные на IL-36, пока остаются недоступными для практической деятельности.

Продemonстрированная в данной статье эффективность терапии нетакимаба в лечении ГПП дает возможность рассмотреть его использование в практике дерматолога при лечении этой тяжелой формы псориаза. Лечение ингибитором ИЛ17 нетакимабом во всех случаях позволило добиться выраженного клинического эффекта: купирование субъективных ощущений, нормализация общего состояния, разрешение кожного процесса и достижение ремиссии. Ни у одного из пациентов не было отмечено побочных реакций, – не наблюдалось токсических изменений печени и кроветворной системы, характерных для ретиноидов и цитостатиков.

Терапия блокатором интерлейкина-17А нетакимабом демонстрирует быстрое начало действия, высокую эффективность и безопасность в лечении всех форм псориазической болезни, в том числе не вызывает сомнений и при генерализованном пустулезном псориазе по данным наших наблюдений.

Список литературы / References

1. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin. Istanbul*. 2016;3:79–82.
2. Rendon A, Schakel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1475.
3. Круглова А.С., Бакулев Л.А., Коротаева Т.В. и др., «Псориаз», 2022 г.
Kruglova L. S., Bakulev L. A., Korotaeva T. V., et al., "Psoriasis", 2022. (In Russ.).
4. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin. Dermatol.* 2007;25:535–546.
5. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019;15:907–919.
6. Bissonnette R, et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. *J. Dermatol. Sci.* 2017;85:20–26.
7. Twelves S, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143:1021–1026.
8. Bangale-Daflapurkar S, Danve A. Pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Am. J. Ther.* 2016;23: e1250–e1252.
9. Owczarczyk-Saczonek A, Znajewska-Pander A, Owczarek W, Maciejewska-Radomska A, Placek W. Clinicopathologic retrospective analysis of annular pustular psoriasis. *Acta Dermatovenereol. Alp. Pannonica Adriat.* 2018;27:215–219.
10. Huang YW, Tsai TF. Juvenile-onset pustular psoriasis: case series and literature review. *Br. J. Dermatol.* 2020;182:816–817.
11. Sanchez NP, Perry HO, Muller SA, Winkelmann RK. Subcorneal pustular dermatitis and pustular psoriasis. A clinicopathologic correlation. *Arch. Dermatol.* 1983;119:715–721.
12. Uppala R, Tsoi LC, Harms PW, Wang B, Billi AC, Maverakis E, Michelle Kahlenberg J, Ward NL, Gudjonsson JE. «Autoinflammatory psoriasis»-genetics and biology of pustular psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):307–317.
13. Круглова А.С., Моисеев С.В. Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;2:5–12.
14. Kruglova L. S., Moiseev S. V. Blockade of interleukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. *Clinical pharmacology and therapy.* 2017;2:5–12. (In Russ.). Johnston A, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;140:109–120.
15. Navarini AA, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017;31:1792–1799.
16. Onoufriou A, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;89:432–437.

17. Boutelet MA, et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36alpha, beta and gamma, their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 184: 159–173.
18. Aksenitchev I, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2426–2437.
19. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2017; 49: 1–8.
20. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J. Women's Health.* 2018; 10: 109–115.
21. Ross MG, Tucker DC, Hayashi RH. Impetigo herpetiformis as a cause of postpartum fever. *Obstet. Gynecol.* 1984; 64: 495–515.
22. Yamashita T, et al. An effective and promising treatment with adalimumab for impetigo herpetiformis with postpartum flare-up. *Int J. Dermatol.* 2019; 58: 350–353.
23. Choon SE, et al. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J. Dermatol.* 2014; 53: 676–684.
24. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br. J. Dermatol.* 1968; 80: 771–793.
25. Ryan TJ, Baker H. The prognosis of generalized pustular psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1971; 85: 407–411.
26. Zelicson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch. Dermatol.* 1991; 127: 1339–1345.
27. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1214.
28. Larsabal M, et al. GENIPSO: a French prospective study assessing instantaneous prevalence, clinical features and impact on quality of life of genital psoriasis among patients consulting for psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2019; 180: 647–656.
29. Ozurk G, et al. Generalized pustular eruptions due to terbinafine. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2012; 31: 81–84.
30. Gammoudi R, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by oxacillin confirmed by patch testing. *Contact Dermatol.* 2018; 79: 108–110. 31. Webster GF. Pustular drug reactions. *Clin. Dermatol.* 1993; 11: 541–543.
31. Абдулганиева Д. И., Бакулев А. А., Белоусова Е. А., Знаменская Л. Ф., Коротаева Т. В., Круглова Л. С., Кокхан М. М., Лила А. М., Хайрутдинов В. Р., Халиф И. А., Хобейш М. М. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуно-воспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология.* 2018; 3: 4–18.
- Abdulganieva D. I., Bakulev A. A., Belousova E. A., Znamenskaya L. F., Korotaeva T. V., Kruglova L. S., Kokhan M. M., Lila A. M., Khairutdinov V. R., Khalif I. L., Khibeish M. M. Draft interdisciplinary recommendations for diagnostics, methods for assessing the degree of activity, therapeutic efficacy and the use of genetically engineered biological drugs in patients with combined immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Modern Rheumatology.* 2018; 3: 4–18. [In Russ.].
32. Saeki H, et al. Juvenile pustular psoriasis associated with steroid withdrawal syndrome due to topical corticosteroid. *J. Dermatol.* 2008; 35: 601–603. 33. Vasconcellos JB, et al. Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis. *Bras. Dermatol.* 2016; 91: 137–139.
33. Соколовский Е. В., Круглова Л. С., Понич Е. С. "Болевые" точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 6: 32–38.
- Sokolovsky E. V., Kruglova L. S., Ponich E. S. "Pain" points of systemic therapy with biological drugs for psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2015; 6: 32–38. [In Russ.].
34. Jiyad Z, Moriarty B, Creamer D, Higgins E. Generalized pustular psoriasis associated with Epstein-Barr virus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2015; 40: 146–148.
35. Yoneda K, Matsuoka-Shirahige Y, Demitsu T, Kubota Y. Pustular psoriasis precipitated by cytomegalovirus infection. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167: 1186–1189.
36. Pouessel G, et al. Childhood pustular psoriasis associated with Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Pediatr. Dermatol.* 2007; 24: 401–404.
37. Miot HA, Miot LD, Lopes PS, Haddad GR, Marques SA. Association between palmoplantar pustulosis and cigarette smoking in Brazil: a case-control study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23: 1173–1177.
38. Wilsman-Theis D, et al. Palmoplantar pustulosis – a cross-sectional analysis in Germany. *Dermatol. Online J.* 23 (2017).
39. Bachelez H, et al. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 981–983. doi: 10.1056/NEJMc1811317. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
40. McDermott MF, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999; 97: 133–144.
41. Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2006; 305: 127–160.
42. Huffmeier U, Watzold M, Mohr J, Schon MP, Mossner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170: 202–204.
43. Henry CM, et al. Neutrophil-derived proteases escalate inflammation through activation of IL-36 family cytokines. *Cell Rep.* 2016; 14: 708–722.
44. Clancy DM, Henry CM, Sullivan GP, Martin SJ. Neutrophil extracellular traps can serve as platforms for processing and activation of IL-1 family cytokines. *FEBS J.* 2017; 284: 1712–1725.
45. Vigne S, et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood.* 2011; 118: 5813–5823.
46. Mutamba S, Allison A, Mahida Y, Barrow P, Foster N. Expression of IL-1Rrp2 by human myelomonocytic cells is unique to DCs and facilitates DC maturation by IL-1F8 and IL-1F9. *Eur. J. Immunol.* 2012; 42: 607–617.
47. Arakawa A, et al. Unopposed IL-36 activity promotes clonal CD4(+) T-cell responses with IL-17A production in generalized pustular psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138: 1338–1347.
48. Benoit S, Toksoy A, Brocker EB, Gillitzer R, Goebeler M. Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 1009–1012.
49. Imafuku S, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: a 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J. Dermatol.* 2016; 43: 1011–1017.
50. Young K, Z. Sarkar MK, Gudjonsson JE. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Exp Dermatol.* 2023 Aug; 32(8): 1194–1203.
51. Robinson A, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67: 279–288.
52. Torii H, Nakagawa H. Japanese Infliximab Study Investigators Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J. Dermatol.* 2011; 38: 321–334.
53. Kimura U, et al. Generalized pustular psoriasis-like eruptions induced after the first use of adalimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *J. Dermatol.* 2012; 39: 286–287.
54. Wendling D, et al. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNFalpha antagonist therapy. *Jt. Bone Spine.* 2008; 75: 315–318.
55. Arakawa A, Ruzicka T, Prinz JC. Therapeutic efficacy of interleukin 12/interleukin 23 blockade in generalized pustular psoriasis regardless of IL36RN mutation status. *JAMA Dermatol.* 2016; 152: 825–828.
56. Bissonnette R, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmoplantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis: results from a randomised controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28: 1298–1305.
57. Husson B, et al. Efficacy and safety of TNF blockers and of ustekinumab in palmoplantar pustulosis and in acrodermatitis continua of Hallopeau. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 10.1111/jdv.16265 (2020).
58. Mrowietz U, et al. Secukinumab for moderate-to-severe palmoplantar pustular psoriasis: results of the 2PRECISE study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80: 1344–1352.
59. Mansouri B, Richards L, Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1beta inhibitor gevokizumab. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173: 239–241.
60. Skendros P, et al. Successful response in a case of severe pustular psoriasis after interleukin-1beta inhibition. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176: 212–215.
61. Mansouri B, Kivelevitch D, Campa M, Menter A. Palmoplantar pustular psoriasis unresponsive to the interleukin-1beta antagonist canakinumab. *Clin. Exp. Dermatol.* 2016; 41: 324–326.
62. Инструкция к препарату Эфлейра (нетакимаб). <https://www.rlsnet.ru/drugs/efleira-80199>
Instructions for the drug Efleira (netakimab). <https://www.rlsnet.ru/drugs/efleira-80199>

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, ведущий научный сотрудник². E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Егошина Ирина Геннадьевна, врач-дерматовенеролог, заведующая отделением³. E-mail: gratis72@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5313-0624

Бридан-Ростовская Анна Сергеевна, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: abridan@bk.ru. ORCID: 0009-0004-3764-4034

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

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

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

³ГУ «Кубасский клинический кожно-венерологический диспансер», Кемерово

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

Для цитирования: Шатохина Е. А., Егошина И. Г., Бридан-Ростовская А. С., Круглова Л. С. Современные представления о пустулезном псориазе: патогенез, диагностика, лечение. *Медицинский алфавит.* 2024; [25]: 73–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-73-79>

About authors

Shatokhina Evgeniya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹, leading researcher². E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Egoshina Irina G., dermatovenereologist, head of Dept³. E-mail: gratis72@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5313-0624

Bridan-Rostovskaya Anna S., resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: abridan@bk.ru. ORCID: 0009-0004-3764-4034

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

¹Central State Medical Academy) Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian

²Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Kuzbass Clinical Dermatovenereological Dispensary, Kemerovo, Russia

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

For citation: Shatokhina E. A., Egoshina I. G., Bridan-Rostovskaya A. S., Kruglova L. S. Current concepts of pustular psoriasis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Medical alphabet.* 2024; [25]: 73–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-73-79>

Особенности терапии локализованной склеродермии у тяжелой коморбидной пациентки

Т. А. Гайдина^{1,2}, П. А. Скрипкина¹, А. А. Силин^{1,2}, Е. Г. Дворникова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

РЕЗЮМЕ

Локализованная склеродермия является аутоиммунным хроническим заболеванием соединительной ткани, для которого характерно появление на различных участках кожи очагов локального воспаления с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей. Среди системных заболеваний соединительной ткани по частоте встречаемости склеродермия занимает второе место, болеют преимущественно лица женского пола. Авторы наблюдали тяжелую коморбидную пациентку С., 75 лет, которая находилась на стационарном лечении в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России в отделении медицинской реабилитации для пациентов с нарушениями функции ЦНС № 1 с 11.02.2022 до 01.03.2022 с диагнозом основного заболевания: последствия перенесенного ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии от 23.02.2021, кардиоэмболический патогенетический вариант. Правосторонний гемипарез. Комплексная моторная афазия. После консультации врача-дерматовенеролога к сопутствующим заболеваниям добавлен диагноз: локализованная склеродермия. Ограниченная бляшечная форма. Пациентке С. проводилось наружное лечение (на пораженные участки кожи флутиказон мазь 0,005% наносить 1 раз в сутки тонким слоем в течение 4 недель), при выписке был рекомендован курс физиотерапии по месту жительства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: локализованная склеродермия, коморбидный пациент, аутоиммунные заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об источниках финансирования. Рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Медицинский алфавит».

Features of therapy of localized scleroderma in a severe comorbid patient

T. A. Gaydina^{1,2}, P. A. Skripkina¹, A. A. Silin^{1,2}, E. G. Dvornikova¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

SUMMARY

Localized scleroderma is an autoimmune chronic connective tissue disease characterized by the appearance of foci of local inflammation in various areas of the skin, followed by the formation of sclerosis and/or atrophy of the skin and underlying tissues in them. Among systemic connective tissue diseases, scleroderma occupies the second place in terms of frequency, mainly female patients. The authors observed a severe comorbid patient S., 75 years old, who was hospitalized at the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the FMBA of Russia in the department of medical rehabilitation for patients with impaired central nervous system function № 1 from 02.11.2022 to 03.01.2022 with a diagnosis of the underlying disease: the consequences of an ischemic stroke in the basin of the left middle cerebral artery from 02.23.2021, cardioembolic pathogenetic variant. Right-sided hemiparesis. Complex motor aphasia. After consulting a dermatovenerologist, a diagnosis was added to the concomitant diseases: localized scleroderma. Limited plaque shape. Patient S. external treatment was carried out (fluticasone ointment 0.005% applied to the affected areas of the skin 1 time a day in a thin layer for 4 weeks), upon discharge, a course of physiotherapy at the place of residence was recommended.

KEY WORDS: Localized scleroderma, comorbid patient, autoimmune diseases.

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

Information about funding sources. The manuscript was prepared using the personal funds of the authors.

Patient consent. The patient voluntarily signed an informed consent for the publication of personal medical information in an anonymous form in the journal "Medical Alphabet".

Введение

Локализованная склеродермия (ЛС) (син. Morphea) является редким воспалительным заболеванием соединительной ткани, встречающимся преимущественно у детей в возрасте 2–14 лет и у женщин [1]. Предполагаемая частота заболевания составляет от 0,4 до 2,7 на 100000 человек, хотя популяционные исследования отсутствуют [2]. Однозначного мнения относительно этиологии и патогенеза ЛС в научном сообществе нет [3]. Часть исследователей рассматривает склеродермию как аутоиммунное заболевание, в патогене-

neze которого ведущим компонентом является иммунный ответ на антигены собственных клеток или межклеточного вещества соединительной ткани [4]. По данным ряда авторов в патогенезе склеродермии основную роль играют иммунологические, эндокринные и метаболические нарушения [5, 6]. Доказано, что определенные триггеры (инфекции, прием медикаментов, травмы, стрессы) могут вызывать нарушения сосудистой и иммунной систем регуляции у генетически предрасположенных лиц и стимулировать начало

заболевания. Происходит активация Т-клеток и высвобождение цитокинов, связанных с γ -интерфероном (IFN- γ), что приводит к запуску воспалительных и профибротических путей, которые начинают избыточную выработку коллагена [7]. Вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В и гриппа также относят к возможным триггерам развития ЛС. Описаны случаи манифестации ЛС после введения вакцины против COVID-19, что предполагает возможную причинно-следственную связь [8]. В связи с недостаточной изученностью этиологии и патогенеза ЛС вопросы этиопатогенетической терапии остаются открытыми. Ключевым моментом в терапии тяжелых коморбидных пациентов с ЛС остается коррекция основных и фоновых заболеваний.

Описание клинического случая

Пациентка С., 75 лет находилась на стационарном лечении в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России в отделении медицинской реабилитации для пациентов с нарушениями функции ЦНС № 1 с 11.02.2022 до 01.03.2022.

Клинический диагноз. Основное заболевание: последствия перенесенного ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии от 23.02.2021, кардиоэмболический патогенетический вариант. Правосторонний гемипарез. Комплексная моторная афазия.

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4. НРС. Фибрилляция предсердий, персистирующая форма. EHRA 2A. CHA2DSVASc – 6 баллов; HAS-BLED – 3 балла. Сахарный диабет 2 типа. Индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина менее 8,0%.

Сопутствующие заболевания: ИБС. Желудочковая экстрасистолия 3 град. по Раун. Наджелудочковая экстрасистолия. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. ХСН 2 ст. 2 ФК по NYHA. Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга. Хроническая болезнь почек С3б стадии (СКФ по формуле СКД-EPI: 31 мл/мин/1,73м² от 26.01.2022). Лейомиома матки. Гиперплазия эндометрия.

Постгеморрагическая железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Бронхиальная астма, стадия стойкой ремиссии. ЖКБ. Хронический панкреатит вне обострения. Диабетическая микроангиопатия. Нephropatia смешанного генеза. Диабетическая макроангиопатия. Ожирение 3 степени. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Перенесенная новая коронавирусная инфекция, вирус-идентифицированная от 10.11.2020.

Жалобы при поступлении: на нарушение речи, слабость в правых отделах конечностей. Сбор жалоб и анамнеза затруднен ввиду речевых нарушений. Высыпания на коже живота.

Анамнез: по данным имеющейся медицинской документации, постоянно принимает препараты: лизиноприл 5 мг утром и вечером, бисопролол 5 мг 1 раз утром, дигоксин 250 мкг, по 1/2 таб. 1 раз в сутки, торасемид 10 мг утром, аписабан по 5 мг утром и вечером, триметазидин 80 мг утром, сорбифер дурулес (100 мг + 60 мг) по 1 таб. утром и вечером, гликвидон 30 мг 3 раза перед завтраком и перед обедом, ужином инсулин гларгин 15 ЕД п/к утром.

Физикальное исследование: общее состояние удовлетворительное. Положение: активное. Сознание: ясное. Рост 165 см. Вес 115 кг. ИМТ 42,2 кг/м². Кожа физиологической окраски, на коже живота обширные высыпания. Слизистая задней стенки глотки физиологической окраски. Миндалины физиологической окраски, не увеличены, налетов нет. Лимфатические узлы, доступные для пальпации, не увеличены, безболезненные. Периферических отеков нет, пастозность стоп и голеней. Умеренно расширены вены нижних конечностей. Суставы: деформаций нет, движения безболезненны. Мышцы: атрофии нет, при пальпации безболезненны. Дыхание через естественные дыхательные пути. Питание через рот. Диурез адекватный. Наличие катетера: нет.

Данные объективного осмотра при поступлении представлены в *таблице 1*.

Таблица 1
Инструментальные исследования

Лабораторные и инструментальные исследования	Результаты
МРТ головного мозга; МРТ магистральных сосудов артериальной системы головного мозга. 3.02.2022	МР- картина исхода обширного инфаркта в бассейне лСМА, небольшой постишемической лакуны перитригонально справа. Валеровская дегенерация левого кортикоспинального тракта. Умеренные проявления микроангиопатии.
Дуплексное сканирование вен нижних конечностей. 11.02.2022	Эхографических признаков тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей на момент исследования не выявлено. Эхопризнаки варикозного расширения притоков стволов большой и малой подкожных вен обеих нижних конечностей.
Эхо-КГ. 12.02.2022	Исследование на фоне фибрилляции предсердий. Уплотнение стенок аорты, левого фиброзного AV кольца, створок МК, АК. Кальцинат в основании створок МК. Незначительная аортальная регургитация. Умеренная дилатация обоих предсердий. Небольшая гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная сократимость в пределах нормы. Дополнительная хорда в полости левого желудочка. Признаки умеренной легочной гипертензии. Выпот в полости перикарда не обнаружено. Умеренная митральная трикуспидальная, незначительная легочная регургитация.
Клинический анализ крови. 10.01.2022	Эритроциты $4,08 \cdot 10^{12}/л$. Гемоглобин 116 г/л. Тромбоциты $319 \cdot 10^9/л$. Лейкоциты $6,7 \cdot 10^9/л$. СОЭ 32 мм/ч
Биохимический анализ крови. 11.01.2022	Общий белок 80 г/л. Мочевина 12,6 ммоль/л. Креатинин 157 мкмоль/л. АЛТ 12 ед/л. АСТ 16 ед/л
Липидный профиль. 11.01.2022	Холестерин 4,79 ммоль/л
Общий анализ мочи. 10.01.2022	Удельный вес 1,020. Реакция pH 5,5. Белок не обнаружено. Глюкоза 124,27 ммоль/л. Лейкоциты 25 кл/мкл. Эритроциты 250 кл/мкл
Инфекционная серология. 10.01.2022	Антитела к бледной трепонеме (<i>Treponema pallidum</i>) суммарно (скрининг) – не обнаружено Антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ типов 1/2) и антиген p24 – не обнаружено Вирус гепатита С (HCV), суммарные антитела (Anti-HCV) качественное определение – не обнаружено HBs-антиген вируса гепатита В (качественный) – не обнаружено
Диагностика инфекционных заболеваний. 11.02.2022	Антиген вируса SARS-CoV-2, экспресс-тест – отрицательный.

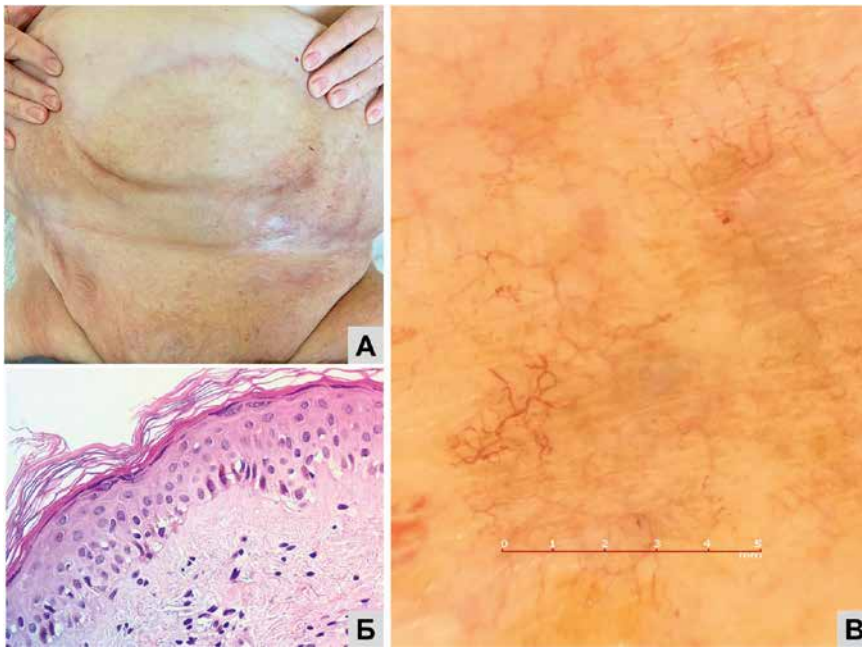


Рисунок 1. А – Макроскопический снимок кожи живота пациента С., обширное гиперпигментированное инфильтрированное пятно с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском на коже в нижней трети живота, розово-сиреневый венчик по периферии; Б – Гистологический микроснимок биопсионного материала из очага на животе пациента С. Истончение эпидермиса кожи (3–4 слоя клеток). Гематоксилин и эозин, х 400; В – Дерматоскопический снимок очага локализованной склеродермии на животе пациента С, множественные телеангиэктазии.



Рисунок 2. А – Макроскопический снимок груди и живота пациента С. с округлыми очагами, диаметром от 2 до 5 см, светло-коричневого цвета, с гладкой поверхностью; Б – Макроскопический снимок правой боковой поверхности туловища пациента С. с округлым очагом светло-коричневого цвета.

Осмотр врача-дерматовенеролога 17.02.2022: жалобы на высыпания на коже груди и живота, периодический зуд, болезненность при пальпации в области высыпаний на коже нижней трети живота. Со слов пациентки и её дочери, высыпания на коже груди впервые появились около 5 месяцев назад. В январе 2022 обратились к врачу-дерматовенерологу по месту жительства, где был поставлен диагноз локализованная склеродермия и назначено лечение в виде инъекций препарата (название не помнит) в течение 2 недель и наружной терапии (такролимус 0,1 % мазь наружно 2 раза в сутки в виде аппликаций). После проведения трех инъекций почувствовала общее ухудшение состояния, прекратила лечение, повторно к врачу не обращалась, первичное заключение врача-дерматовенеролога не сохранилось.

Status localis: видимые слизистые обычного цвета, патологических изменений не обнаружено. Кожа физиологического цвета; влажность, эластичность нормальные. На момент осмотра высыпания локализируются на коже декольте, молочных желез, живота. Высыпания на коже в нижней трети живота представлены гиперпигментированным инфильтрированным пятном, размером около 40 см в диаметре, с неровными краями и розово-сиреневым венчиком по периферии (рис. 1). В месте поражения кожа плохо собирается в складку. На коже декольте, молочных желёз, под грудью, на боковых поверхностях туловища имеются округлые очаги, диаметром от 2 до 5 см, светло-коричневого цвета, с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском (рис. 2). Высыпания субъективно не беспокоят. Тургор мышц и подкожной жировой клетчатки нормальный. Придатки кожи (волосы, ногтевые пластинки) не изменены. Из очага на коже живота взята панч-биопсия (рис. 1 Б).

Клинический диагноз: локализованная склеродермия. Ограниченная бляшечная форма (МКБ 10 – L94.0).

Лечение

1) Наружно: на пораженные участки кожи флутиказон мазь 0,005 % наносить 1 раз в сутки тонким слоем в течение 4 недель.

2) Наблюдение у врача-дерматовенеролога по месту жительства, в плановом порядке подключить физиотерапевтическое лечение ЛС.

Обсуждение

В клинической медицине все чаще наблюдаются тяжелые коморбидные пациенты, страдающие несколькими аутоиммунными заболеваниями, что значительно усложняет поиск эффективного лечения [9]. У пациентки С. ЛС развилась на фоне тяжелого соматического состояния: последствий перенесенного ишемического инсульта, гипертонической болезни, сахарного диабета, атеросклероза аорты и сосудов головного мозга, хронической болезни почек, лейомиомы матки, гиперплазии эндометрия, бронхиальной астмы, ЖКБ, диабетической микроангиопатии, нефропатии

смешанного генеза, диабетической макроангиопатии, ожирения 3 степени. Ключевым моментом терапии коморбидных пациентов с ЛС остается коррекция основных и фоновых заболеваний. Назначение системной терапии ЛС должно проводиться на основании оценки общего состояния пациента и соотношения польза/риск с соблюдением правил фармакобезопасности [10]. Данная категория пациентов одновременно принимает на постоянной основе большое количество жизненно важных лекарств, что ведет к большой медикаментозной нагрузке на организм, повышает риск нежелательных реакций и усложняет мониторинг эффективности терапии. ЛС является плохо поддающимся лечению хроническим заболеванием, требующим назначения продолжительной терапии. Учитывая вышесказанное, у тяжелых коморбидных пациентов приоритет должен отдаваться наружной терапии или сочетании наружной терапии с физиотерапевтическим лечением [11–15]. Пациентке С., учитывая тяжесть состояния в связи с основным заболеванием и большую медикаментозную нагрузку, для лечения ЛС была назначена наружная терапия топическими глюкокортикостероидами: на пораженные участки кожи флутиказон мазь 0,005 % наносить 1 раз в сутки тонким слоем в течение 4 недель. При выписке пациентке было рекомендовано пройти курс физиотерапии по месту жительства. В настоящий момент пациентка С. продолжает находиться под наблюдением врача-дерматовенеролога по месту жительства.

Заключение

Назначение системной терапии ЛС тяжелым коморбидным пациентам должно проводиться на основании оценки общего состояния и соотношения польза/риск с соблюдением правил фармакобезопасности. Ключевым моментом в терапии пациентов с ЛС остается коррекция основных и фоновых заболеваний. В терапии ЛС преимущество должно отдаваться наружной терапии или сочетанию наружной терапии с физиотерапевтическим лечением.

Список литературы / References

1. Шостак Н.А., Дворников А.С., Клименко А.А., и др. Локализованная (очаговая) склеродермия в общей медицинской практике. Лечебное дело. 2015; (4): 45–52. Shostak N.A., Dvornikov A.S., Klimenko A.A., et al. Localized (focal) scleroderma in general medical practice. General Medicine. 2015; (4): 45–52. (In Russ.).

Сведения об авторах

Гайдина Татьяна Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина¹, врач-дерматовенеролог². E-mail: doc429@yandex.ru. eLibrary SPIN: 5216–2059. ORCID: 0000-0001-8485-3294

Скрипкина Полина Александровна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина¹. ORCID: 0000-0001-9953-1095

Силин Алексей Александрович, ассистент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина¹, врач-дерматовенеролог². ORCID: 0000-0003-0312-4853

Дворникова Екатерина Григорьевна, ассистент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина¹. ORCID: 0009-0003-2649-3042

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

Автор для переписки: Гайдина Татьяна Анатольевна. E-mail: doc429@yandex.ru

Для цитирования: Гайдина Т.А., Скрипкина П.А., Силин А.А., Дворникова Е.Г. Особенности терапии локализованной склеродермии у тяжелой коморбидной пациентки. Медицинский алфавит. 2024; (25): 80–83. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-80-83>

2. Abbas L., Joseph A., Kunzler E., Jacobo H.T. Morphea: progress to date and the road ahead. Ann Transl Med. 2021; 9(5): 437. DOI: 10.21037/atm-20-6222.
3. Круглова Л.С., Дворников А.С. К вопросу об этиологии и лечении ограниченной склеродермии // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 6. С. 101–105. Kruglova L.S., Dvornikov A.S. On the etiology and treatment of limited scleroderma // Bulletin of dermatology and venereology. 2010. No. 6. P. 101–105. (In Russ.).
4. Пивень Н.П., Пивень Е.А. Современные подходы к иммунопатогенезу склеродермии (обзор литературы). Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2022; 1: 41–45. DOI 10.14427/jipai.2022.1.41. Piven N.P., Piven E.A. Modern approaches to the immunopathogenesis of scleroderma (literature review). Immunopathology, allergology, infectology. 2022; 1: 41–45. (In Russ.). DOI 10.14427/jipai.2022.1.41.
5. Хамаганова И.В., Дворников А.С. Эндокринные нарушения при ограниченной склеродермии. Терапевтический архив. 2005; 77(10): 39–44. Khamaganova I.V., Dvornikov A.S. Endocrine disorders in limited scleroderma. Therapeutic archive. 2005; 77(10): 39–44. (In Russ.).
6. Порошина Л.А. Ограниченная склеродермия и метаболический синдром – частая сочетанная патология. Медицинские новости. 2022; (3): 66–68. Poroshina L.A. Limited scleroderma and metabolic syndrome – a common combined pathology. Medical news. 2022; (3): 66–68. (In Russ.).
7. Papara C., De Luca D.A., Bieber K., et al. Morphea: The 2023 update. Frontiers in Medicine. 2023; (10): 1108623. DOI: 10.3389/fmed.2023.1108623.
8. Antofanizas J., Rodríguez-Garjón N., Estenaga Á., et al. Generalized morphea following the COVID vaccine: A series of two patients and a bibliographic review. Dermatol Ther. 2022; 35(9): e15709. DOI: 10.1111/dth.15709.
9. Дворников А.С., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю. и др. Аутоиммунные заболевания кожи при рассеянном склерозе: вопросы коморбидности и влияние патогенетической терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2024; 79(1): 15–22. DOI: 10.15690/vramn12461. Dvornikov A.S., Gusev E.I., Martynov M.Yu. et al. Autoimmune skin diseases in multiple sclerosis: comorbidity issues and the impact of pathogenetic therapy. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024; 79(1): 15–22. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn12461.
10. Rodríguez-Salgado P., García-Romero M.T. Morphea: a practical review of its diagnosis, classification and treatment. Gac Med Mex. 2019; 155(5): 483–491. DOI: 10.24875/GMM.M20000336.
11. Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Опыт применения лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией. Вестник дерматологии и венерологии. 2007; (5): 57–59. Dvornikov A.S., Kruglova L.S., Skripkin Yu.K., Bogush P.G. Experience of using longidaza by photophoresis in patients with limited scleroderma. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2007; (5): 57–59. (In Russ.).
12. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Современные подходы к терапии ограниченной склеродермии. Иммунология. 2006; 27(2): 126–128. Dvornikov A.S., Khamaganova I.V., Skripkin Yu.K., Bogush P.G. Modern approaches to the treatment of limited scleroderma. Immunology. 2006; 27(2): 126–128. (In Russ.).
13. Филимонова Н.Н., Темирбулатова А.Р., Кузнецов И.Д. Современные данные о локализованной склеродермии и методах ее терапии. 2022; 29(13): 49–52. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.49–52. Filimonova N.N., Temirbulatova A.R., Kuznetsov I.D. Modern data on localized scleroderma and methods of its therapy. 2022; 29(13): 49–52. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.49–52.
14. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Методы физиотерапии в детской дерматологии. Москва, 2017. Kruglova L.S., Kotenko K.V., Korchazhkina N.B., Turbovskaya S.N. Physiotherapy methods in pediatric dermatology. Moscow, 2017. (In Russ.).
15. Khan R., Khachemoun A. Ultrasound Utility in the Management of Morphea: A Comprehensive Review. Indian Dermatol Online J. 2024; 15(4): 584–592. DOI: 10.4103/idoj.idoj_756_23.

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

About authors

Gaydina Tatiana A., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology named after academician Y.K. Skripkin¹, dermatovenereologist². E-mail: doc429@yandex.ru. eLibrary SPIN: 5216–2059. ORCID: 0000-0001-8485-3294

Skripkina Polina A., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology named after academician Y.K. Skripkin¹. ORCID: 0000-0001-9953-1095

Silin Alexey A., assistant at Dep of Dermatovenereology named after academician Y.K. Skripkin¹, dermatovenereologist². ORCID: 0000-0003-0312-4853

Dvornikova Ekaterina G., assistant at Dep of Dermatovenereology named after academician Y.K. Skripkin¹. ORCID: 0009-0003-2649-3042

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Corresponding author: Gaydina Tatiana A. E-mail: doc429@yandex.ru

For citation: Gaydina T.A., Skripkina P.A., Silin A.A., Dvornikova E.G. Features of therapy of localized scleroderma in a severe comorbid patient. Medical alphabet. 2024; (25): 80–83. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-80-83>

Применение IPL-терапии и неодимового лазера в лечении мелазмы

А.Т. Семизидис¹, Н.Е. Мантурова², Л.С. Круглова³

¹ООО «Многопрофильный медицинский центр Клиника „Ланцет“», Геленджик, Краснодарский край

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

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

РЕЗЮМЕ

Мелазма является достаточно распространенной патологией, которая относится к приобретенным меланиновым гиперпигментациям с клинической симптоматикой, затрагивающей исключительно кожу и проявляющейся в виде пятнистых элементов с вариацией цвета от светло- до темно-коричневого цвета и типичной локализацией патологического процесса на коже лица. В настоящем исследовании провели оценку эффективности использования разработанного комбинированного метода терапии с использованием дерматокосметики, IPL терапии и лазеротерапии неодимовым лазером. Общая терапевтическая эффективность в соответствии с динамикой показателя индекса MASI составила 59,6%, индекса MSI – 77%, MELASQoL – 74,2%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелазма, дерматокосметика, IPL терапия, лазеротерапия неодимовым лазером

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Application of IPL therapy and neodymium laser in the treatment of melasma

A.T. Semizidis¹, N.E. Manturova², L.S. Kruglova³

¹Multidisciplinary Medical Center Clinic "Lancet", Gelendzhik, Krasnodar Region

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

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

SUMMARY

Melasma is a fairly common pathology that refers to acquired melanin hyperpigmentation with clinical symptoms affecting exclusively the skin and manifested in the form of spotty elements with color variations from light to dark brown and typical localization of the pathological process on the skin of the face. In this study, we assessed the effectiveness of the developed combined therapy method using dermatocosmetics, IPL therapy and laser therapy with a neodymium laser. The overall therapeutic effectiveness in accordance with the dynamics of the MASI index was 59.6%, the MSI index – 77%, and the MELASQoL – 74.2%.

KEYWORDS: melasma, dermatocosmetics, IPL therapy, neodymium laser therapy

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

Мелазма является достаточно распространенной патологией, которая относится к приобретенным меланиновым гиперпигментациям с клинической симптоматикой, затрагивающей исключительно кожу и проявляющейся в виде пятнистых элементов с вариацией цвета от светло- до темно-коричневого цвета (как правило зависит от фототипа) и типичной локализацией патологического процесса на коже лица (щеи, лоб и носогубный треугольник). В настоящее время рекомендуется использовать термин «мелазма» (греческое «melas» – «черный»), что указывает на основной симптом заболевания – отложение пигмента. Точная распространенность мелазмы неизвестна и, по сообщениям, колеблется примерно от 1 до 33% в зависимости от региона проживания [1]. Мелазма преимущественно встречается у лиц с темным фототипом и в географических районах с интенсивной инсоляцией. Среди более

темных фототипов кожи она чаще диагностируется у латиноамериканцев и азиатов [2].

При выборе метода терапии рекомендуется учитывать триггерный фактор заболевания и осуществлять профилактику (использование фотозащитных средств, курсовое лечение) [3]. Выбор топической или аппаратной методики зависит от преобладания того или иного механизма [4, 5]: подавление биологически активных меланоцитов, разрушение меланосом и меланина в дерме и эпидермисе, уменьшение количества тучных клеток и купирование эластола, восстановление изменения базальной мембраны, уменьшающие сосудистый компонент мелазмы [6, 7].

Целью настоящего исследования была оптимизация лечения больных мелазмой с помощью комплексного применения высокоинтенсивных фототехнологий (IPL-терапия, Nd: YAG лазер) и тиамидола.

На этапе скрининга под наблюдением находилось 156 пациентов с диагностированной мелазмой. Для рандомизации в группы в соответствии с критериями включения и невключения было отобрано 93 пациента с диагнозом мелазма, которые методом «конверта» были распределены на группы исследования, включая активный контроль.

Из 93 пациентов было 85 (91,4%) женщин и 8 (8,6%) мужчин в возрасте от 19 до 65 лет. Средний возраст составил – 36,37±9,97 лет. Медиана длительности течения мелазмы составила 18 месяцев. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, отмечалась смешанная форма мелазмы залегание пигмента в эпидермальном и дермальном слое по данным дерматоскопического исследования. Распределение пациентов в зависимости от фототипа было следующим: I фототип – 5 (18,3%) пациентов, II фототип – 48 (51,6%) пациентов, III фототип – 28 (30,1%) пациентов.

Для осуществления процедур с помощью неодимового лазера и широкополосной импульсной терапии использовали платформу Harmony XL Pro (Alma Lasers, Израиль), РЗН 2019/8100 от 30.12.2021. Процедуры проводили с помощью модуля Laser QS 1064/532 нм (Clearlift). С модулем работали в режиме Pixel. Для осуществления процедур широкополосной импульсной терапии использовали модуль Dye SR. Первый проход осуществлялся с помощью насадки Pixel на энергии 1200 мДж/см², с частотой 4 Гц, размером пятна 5X5. Общая кумулятивная энергия составила 2000 Дж на 100 см². Далее наносили на кожу контактный гель и осуществляли 2 прохода в терапевтическом режиме Dye SSR с использованием энергии 3,2 Дж/см², частотой подачи энергии 3 Гц, временем воздействия 30 сек на область 100 см². Количество процедур на курс терапии – 4. Периодичность проведения процедур 1 раз в 14 дней.

Также пациенты применяли топическое средство Anti-Pigment Двойная сыворотка против пигментации – 2 раза в день (утром и вечером) на протяжении всего времени активного наблюдения. Anti-Pigment двойная сыворотка против пигментации содержит два ингредиента, оказывающих различное действие: тиамидол, эффективный запатентованный ингредиент, который блокирует человеческую тирозиназу и концентрированную гиалуроновую кислоту, которая увлажняет кожу. Все пациенты использовали фотозащитный крем с SPF 30, 1 раз в день (утром).

Для определения исходной степени тяжести и изучения клинического ответа на терапию с проведением сравнительного анализа в работе применялись общепринятые для данной патологии индексы и шкалы, такие как индекс площади и тяжести мелазмы (MASI), шкала тяжести мелазмы (MSS) и шкала качества жизни мелазмы (MELASQoL). Оценка клинической симптоматики и качества жизни при мелазме необходима для комплексного подхода к изучению эффективности разрабатываемых методов, объективизации полученных данных, а также их профилактической ценности.

Индекс MASI позволяет количественно оценить степень тяжести мелазмы. Данный индекс является наиболее

широко используемым критерием оценки эффективности в клинических исследованиях мелазмы. Этот показатель рассчитывается с использованием трех переменных: площади (A), выраженности пигментации (P) и однородности (H) на четырех участках лица, лба (f), подбородка (с), правой и левой скуловой щеки (rm и lm соответственно). В нашем исследовании был выполнен анализ динамики MASI в различных группах до и после курса терапии. После проведенного лечения динамика показателей индекса MASI показала статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: парный t-критерий Стьюдента). Общая терапевтическая эффективность в соответствии с динамикой показателя индекса MASI составила 59,6%.

Еще одним показателем для оценки эффективности лечения мелазмы является индекс тяжести мелазмы (MSI), который, как предполагается, преодолевает ограничения MASI. После проведенного лечения динамика показателей индекса MSI показала статистически значимые ($p < 0,001$) (используемый метод: парный t-критерий Стьюдента). Общая терапевтическая эффективность в соответствии с динамикой показателя индекса MSI составила 77%.

Для оценки качества жизни при мелазме использовалась Шкала качества жизни с мелазмой (MELASQoL), модифицированная версия HRQoL. Она помогает принимать решения по выбору метода лечения, при необходимости смене терапии на основании динамики показателей HRQoL. При анализе динамики шкалы MELASQoL до и после лечения внутри групп получены данные, что выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Так, улучшение составило 74,2%.

Таким образом, по данным динамики показателей MASI, MSI, MELASQoL разработанный комбинированный метод терапии с использованием дерматокосметики, IPL терапии и лазеротерапии неодимовым лазером показал эффективность при мелазме и может быть рекомендован к применению в практическом здравоохранении.

Список литературы / References

1. Sarkar, R. Renewal melasma / R. Sarkar, A. Arora, V.K. Garg [et al.] // Indian Dermatol Online J. – 2014. – Vol. 5(4). – P. 426–435.
2. Shivayatom, A. Melasma in the East / A. Shivayatom // Klin Nur Invest. – 1995. – Vol. 10(2). – P. 34.
3. Руководство по косметологии / Под ред. А. А. Кубанова, Н. Е. Мантуровой, Ю. А. Галлямовой. – М.: АНО Издательский Дом «Научное обозрение», 2020. – 728 с.
Handbook of cosmetology / Edited by A. A. Kubanov, N. E. Manturova, Yu. A. Gallyamova. – M.: ANO Publishing House «Scientific Review», 2020. – 728 p. (In Russ.).
4. Серая, И. В. Аппаратные методы лечения мелазмы / И. В. Серая, С. В. Мураков // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 22, № 5. – P. 610–614. (In Russ.).
Seraya, I. V. Hardware methods for treating melasma / I. V. Seraya, S. V. Murakov // Clinical dermatology and venereology. – 2023. – V. 22, No. 5. – P. 610–614. (In Russ.).
5. Sheth, V. M. Melasma: a comprehensive update: part I / V. M. Sheth, A. G. Pandya // J Am Acad Dermatol. – 2011. – Vol. 65(4). – P. 689–697.
6. Круглова, Л. С. Физиотерапия в дерматологии / Л. С. Круглова, К. В. Котенко, Н. Б. Корчажкина [и др.]. – М.: ГЭОТАР, 2016. – 304 с.
Kruglova, L. S. Physiotherapy in dermatology / L. S. Kruglova, K. V. Kotenko, N. B. Korchazhkina [et al.]. – M.: GEOTAR, 2016. – 304 p. (In Russ.).
7. Новая косметология. Основы современной косметологии / Е. Эрнандес, А. Марголина. – М.: Издательский дом «Косметика и медицина», 2017. – 440 с.
New cosmetology. Fundamentals of modern cosmetology / E. Hernandez, A. Margolina. – M.: Publishing house «Cosmetics and Medicine», 2017. – 440 p. (In Russ.).

Сведения об авторах

Семизидис Анастасия Тимофеевна, врач дерматовенеролог, косметолог¹.
ORCID: 0009-0007-5413-0125

Мантурова Наталья Евгеньевна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист пластический хирург Минздрава России, заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий². ORCID: 0000-0003-4281-1947

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии³. E-mail: kruglovals@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-5044-5265

¹ООО «Многопрофильный медицинский центр Клиника „Ланцет“», Геленджик, Краснодарский край

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

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

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

About authors

Semizidis Anastasia T., dermatovenerologist, cosmetologist¹.
ORCID: 0009-0007-5413-0125

Manturova Natalia E., DM Sci (habil.), professor, chief specialist plastic surgeon of the Ministry of Health of Russian Federation; head of Dept of Plastic and Reconstructive Surgery, Cosmetology and Cellular Technologies².
ORCID: 0000-0003-4281-1947

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

¹Multidisciplinary Medical Center Clinic "Lancet", Gelendzhik, Krasnodar Region

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

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

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

Для цитирования: Семизидис А.Т., Мантурова Н.Е., Круглова Л.С. Применение IPL-терапии и неодимового лазера в лечении мелазмы. Медицинский алфавит. 2024; (25): 84–86. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-84-86>

For citation: Semizidis A.T., Manturova N.E., Kruglova L.S. Application of IPL therapy and neodymium laser in the treatment of melasma. Medical alphabet. 2024; (25): 84–86. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-84-86>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-25-86-89

Использование фототехнологий в терапии диффузной алопеции

А. Р. Ерешко^{1,2}, Э. М. Гешева^{1,2}

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

²Косметологическая клиника SELFMADE, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день диффузная алопеция рассматривается как мультифакториальный дерматоз, в развитие которого важную роль играет генетическая детерминанта с полигенной системой наследования с определяющим действием провоцирующих факторов, через действие которых реализуется предрасположенность к выпадению волос. Целью настоящего исследования является научное обоснование и разработка комбинированного метода, включающего фракционную лазерную терапию, надвенное облучение крови и миноксидил для лечения больных диффузной телогеновой алопецией. На основании полученных данных можно заключить, что наибольшее влияние на показатели индекса эффективности микроциркуляции оказывает комбинированная терапия эрбиевым лазером, чрескожное лазерное облучение крови и наружное использование миноксидила. На втором месте – эрбиевый лазер и наружное использование миноксидила, на 3 месте – чрескожное лазерное облучение крови и наружное использование миноксидила, на 4 месте – наружное использование миноксидила.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузная алопеция, фракционная лазерная терапия, чрескожное лазерное облучение крови, миноксидил.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of phototechnologies in the treatment of diffuse alopecia

A. R. Ereshko^{1,2}, E. M. Gesheva^{1,2}

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

²Cosmetology clinic SELFMADE, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Today, diffuse alopecia is considered a multifactorial dermatosis, in the development of which an important role is played by a genetic determinant with a polygenic inheritance system with a determining effect of provoking factors, through the action of which a predisposition to hair loss is realized. The purpose of this study is the scientific substantiation and development of a combined method including fractional laser therapy, transvenous blood irradiation and minoxidil for the treatment of patients with diffuse telogen effluvium. Based on the data obtained, it can be

concluded that the greatest impact on the indicators of the microcirculation efficiency index is exerted by combined therapy with an erbium laser, transcutaneous laser blood irradiation and external use of minoxidil. In second place is an erbium laser and external use of minoxidil, in 3rd place is transcutaneous laser blood irradiation and external use of minoxidil, in 4th place is external use of minoxidil.

KEYWORDS: diffuse alopecia, fractional laser therapy, transcutaneous laser blood irradiation, minoxidil.

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

Среди всех алопеций нерубцующиеся встречаются наиболее часто – до 80%, при этом с данной проблемой в специализированные клиники обращается до 40% лиц в возрасте до 50 лет, что ставит данную проблему в разряд социально-значимых [1, 2]. Безусловно, алоpecia не представляет угрозу жизни пациентам, однако волосистая часть головы является эстетически значимой и любые проблемы в этой локализации значительно влияют на самооценку и качество жизни. Психосоциальный дискомфорт при этом может приводить к социальной дезадаптации, снижению качества жизни, важным компонентом проблем являются длительные курсы терапии и относительно высокая стоимость лечения [3].

Предлагается несколько классификаций, каждая из которых имеет преимущества и недостатки. На сегодняшний день диффузная алоpecia рассматривается как мультифакториальный дерматоз, в развитие которого важную роль играет генетическая детерминанта с полигенной системой наследования с определяющим действием провоцирующих факторов, через действие которых реализуется предрасположенность к выпадению волос [4, 5]. В качестве триггерных факторов кандидатов рассматриваются гормональный фон, нарушение метаболических процессов, стресс и дистресс, прием ряда препаратов, которые через различные регулирующие механизмы влияют на волосную фолликул [6, 7].

Основные работы по терапии пациентов с нерубцующимися алопециями преимущественно затрагивают вопросы очаговой и андрогенетической, в то же время диффузная алоpecia встречается значительно чаще, а стандартизированных подходов к лечению не существует, научные работы носят единичный порой противоречивый характер, что определяет актуальность настоящего исследования.

Целью настоящего исследования являлось научное обоснование и разработка комбинированного метода, включающего фракционную лазерную терапию, надвенное облучение крови и миноксидил для лечения больных диффузной телогеновой алопецией.

Для изучения эффективности лазерных технологий анализу было подвергнуто 4 схемы лечения. Всего под наблюдением находилось 177 пациентов с установленным диагнозом диффузная телогеновая алоpecia. Контрольную группу составили 45 пациентов, которым применялась монотерапия топическим миноксидилом 3%. Группы исследования отличались в зависимости от используемых аппаратных методов: 1 группа исследования (n=43) получала процедуры эрбиевым и неодимовым лазером и стандартную медикаментозную терапию, 2 группа исследования (n=42) получала

чрескожное лазерное облучение крови и стандартную медикаментозную терапию, 3 группа исследования (n=46) получала комбинированную лазерную терапию (эрбиевый и неодимовый лазер, ЧЛОК) и стандартную медикаментозную терапию.

Процедуры с использованием эрбиевого и неодимового лазера проводили в 1 и 3 группах с использованием аппарата Fotona SP Dynamis в режиме Smooth и Piano (ПУ ФСЗ 2010/07141 от 15.06.2010). Источником излучения в режиме Smooth является Er: YAG 2940 нм. Используются следующие параметры: манипула PSO3x, диаметр пятна 7 мм, энергия импульса 5–10 Дж/см², 8–10 проходов, частота 1,6–3,3 Гц, шаг 0,5–10 мм, перекрытые 50%. Источником излучения в режиме Piano является Nd: YAG 1064 нм, манипула R33, диаметр пятна 9 мм, энергия импульса 70–90 Дж/см², 8–10 проходов, время импульса 5 сек, шаг 0,5–10 мм, перекрытые 50%. Перед процедурой анестезия не требуется. Период реабилитации отсутствует.

Пациентам 2 и 3 групп проводили процедуры чрескожного лазерного облучения крови (ЧЛОК). Для ЧЛОК использовали аппарат для низкоэнергетической лазерной терапии «Узор-А-2К» (сертификат соответствия № 4087993, 2000 г.). Лазерный аппарат «Узор-А-2К» генерирует низкоэнергетическое импульсное лазерное излучение ближнего инфракрасного диапазона длиной волны 0,86±0,05 мкм, мощность импульса – до 30 Вт. Проводили облучение кубитальной вены, частота НИЛИ – 600 Гц, длительность импульса 110–160 нс., импульсная мощность 6 Вт/имп. Плотность потока мощности до 20 мВт/см². Методика контактная, стабильная. Время воздействия 20 минут. Сеансы ЧЛОК проводились через день, курс составил 10 процедур.

Все пациенты в качестве стандартной медикаментозной терапии пациенты применяли миноксидил 3% раствор 1 раз в день на протяжении 3 месяцев.

В работе проводилось исследование показателей ЛДФ с целью оценки исходных нарушений и эффективности различных методов терапии [8]. Для проведения ЛДФ использовали диагностический аппарат «ЛАКК-М» (производство – Россия). Исследовали следующие параметры: общие показатели артериолярного, веноулярного и капиллярного кровотока, количественные показатели флуксуометрии, активные и пассивные механизмы микроциркуляции, насыщение крови кислородом (табл. 1).

Исследование параметров микроциркуляции крови в коже проводили в стандартной точке в теменной и затылочной областях волосистой части головы в положении пациента лежа на боку, после 15-минутного периода адаптации в помещении при температуре +23±1 °С.

Таблица 1
Показатели лазерной доплеровской флоуметрии

Параметры	Описание
Показатель микроциркуляции (ПМЦ, перф.ед.)	$ПМЦ = k \times n \times v$, при этом k – коэффициент пропорциональности, n – количество эритроцитов на единицу объема ткани, а v – средняя скорость движения эритроцитов
Среднеквадратичное отклонение (СКО)	Ритмические составляющие показателей МЦ – низкочастотные (LF) и высокочастотные вазомоции (HF)
Пульсовые колебания (CF)	Отражает состояние микроциркуляторного компонента в сосудах резистивного плана
Количественные показатели флаксомаций	Определяют состояние микроциркуляции с использованием показателя амплитуды (Am) к сигналу (ПМЦ) – $(Am / ПМЦ) \times 100\%$, к величине максимального разброса (СКО) – $Am / СКО \times 100\%$.
Активные вазомоции	На уровне венул и артериол активные вазомоции (ABM) определялись амплитудой $(LF/СКО) \times 100\%$
Пассивные вазомоции	Пассивные вазомоции (PBM) отражены в показателе амплитуды $(HF/СКО) \times 100\%$
Внутрисосудистое сопротивление	Внутрисосудистое сопротивление (ВСС) на уровне капилляров определены амплитудой $(CF/СКО) \times 100\%$
Индекс насыщения кислородом тканей	С помощью формулы определяли коэффициент (%) объемного капиллярного кровенаполнения $V_{кр} = D_{кр} / (D_{кр} + D_{др})$, где $D_{кр}$ – это частицы света, поглощаемые кровью при освещении и равен сумме DO_2Hb и DHb , а $D_{др}$ – это частицы света, которые поглощаются другими структурами в исследуемой ткани.
Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ)	Соотношение активных модуляций кожного кровотока, обусловленных эндотелиальным, миогенным, нейрогенным механизмами и дополнительных парасимпатических влияний на него рассчитывается как индекс флаксомаций, или: $ИЭМ = (A_э + A_n + A_m) / (A_d + A_c)$.

Таблица 2
Анализ динамики индекса эффективности микроциркуляции у пациентов с диффузной алопецией легкой степени до и после курса терапии в различных группах

Группы	ИЭМ ЛС до		ИЭМ ЛС после		p
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
1 ГИ (n=20)	2,81 ± 0,24	2,70–2,93	3,50 ± 0,30	3,36–3,64	< 0,001
2 ГИ (n=21)	2,75 ± 0,24	2,64–2,86	3,20 ± 0,35	3,03–3,36	< 0,001
3 ГИ (n=23)	2,78 ± 0,22	2,68–2,87	3,64 ± 0,34	3,49–3,78	< 0,001
ГК (n=23)	2,83 ± 0,22	2,73–2,92	3,17 ± 0,27	3,05–3,29	< 0,001
p	0,668		$p_{1\text{ГИ}-2\text{ГИ}} = 0,015$ $p_{1\text{ГИ}-\text{ГК}} = 0,005$ $p_{2\text{ГИ}-3\text{ГИ}} < 0,001$ $p_{3\text{ГИ}-\text{ГК}} < 0,001$		–

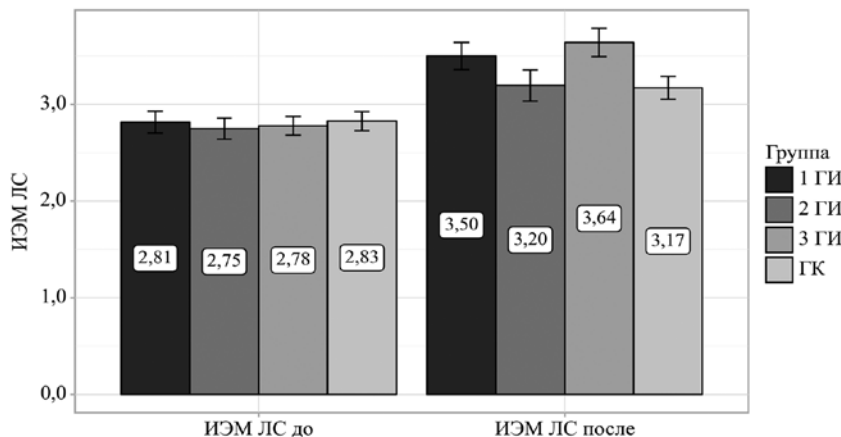


Рисунок 1. Анализ динамики индекса эффективности микроциркуляции у пациентов с диффузной алопецией легкой степени до и после курса терапии в различных группах

Соотношение активных модуляций кожного кровотока, обусловленных эндотелиальным, миогенным, нейрогенным механизмами и дополнительных парасимпатических влияний на него рассчитывается как индекс флаксомаций, или индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ):

$$ИЭМ = (A_э + A_n + A_m) / (A_d + A_c),$$

В исследовании был проведен анализ динамики индекса эффективности микроциркуляции у пациентов с диффузной алопецией легкой степени в различных группах (табл. 2).

До терапии достоверных различий между группами исследования обнаружено не было ($p = 0,668$) (используемый метод: однофакторный дисперсионный

анализ). При изучении результатов до и после терапии внутри каждой группы во всех группах были установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: парный t-критерий Стьюдента).

Также было проведено сравнение динамики индекса эффективности микроциркуляции после курса терапии: были получены достоверные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: однофакторный дисперсионный анализ) между группами 1ГИ и 2ГИ, 1ГИ и ГК, 2ГИ и 3ГИ, 3ГИ и ГК. Так, динамика в 1ГИ составила 19,7%, во 2ГИ – 14%, в 3ГИ – 23,6%, в ГК – 10,7% (рис. 1).

На основании полученных данных можно заключить, что наибольшее влияние на показатели индекса эффективности микроциркуляции оказывает комбинированная терапия эрбиевым лазером, чрескожное лазерное облучение крови и наружное использование миноксидила. На втором месте – эрбиевый и неодимовый лазер и наружное использование миноксидила, на 3 месте – чрескожное лазерное облучение крови и наружное использование миноксидила, на 4 месте – наружное использование миноксидила.

Также в исследовании был проведен анализ динамики индекса эффективности микроциркуляции у пациентов с диффузной алопецией тяжелой степени в различных группах (табл. 3).

До терапии достоверных различий между группами исследования обнаружено не было ($p = 0,884$) (используемый метод: однофакторный диспер-

Таблица 3

Анализ динамики индекса эффективности микроциркуляции у пациентов с диффузной алопецией тяжелой степени до и после курса терапии в различных группах

Группы	ИЭМ ТС		ИЭМ ТС после		p
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
1 ГИ (n=20)	2,17 ± 0,16	2,10–2,25	2,82 ± 0,25	2,70–2,94	< 0,001
2 ГИ (n=21)	2,16 ± 0,14	2,10–2,23	2,61 ± 0,19	2,53–2,70	< 0,001
3 ГИ (n=22)	2,20 ± 0,13	2,14–2,25	2,98 ± 0,18	2,90–3,06	< 0,001
ГК (n=22)	2,18 ± 0,13	2,12–2,24	2,58 ± 0,13	2,52–2,64	< 0,001
p	0,884		$p_{1\text{ ГИ}-2\text{ ГИ}} = 0,005$ $p_{1\text{ ГИ}-3\text{ ГИ}} = 0,034$ $p_{1\text{ ГИ}-ГК} < 0,001$ $p_{2\text{ ГИ}-3\text{ ГИ}} < 0,001$ $p_{3\text{ ГИ}-ГК} < 0,001$		–

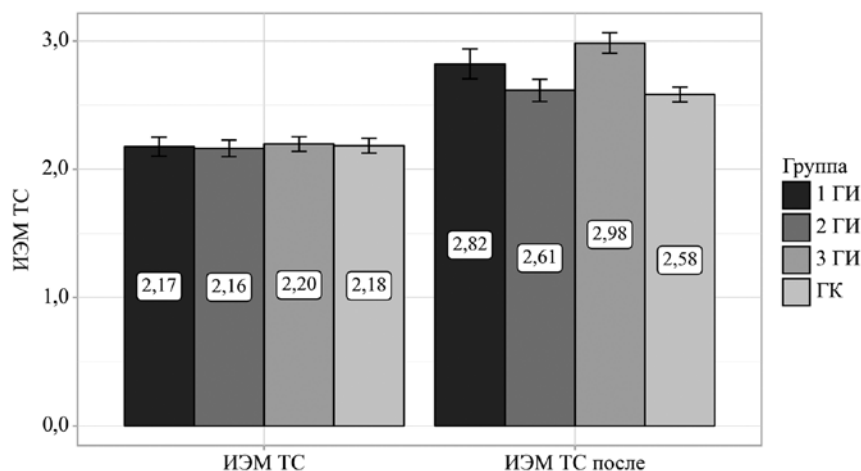


Рисунок 2. Анализ динамики индекса эффективности микроциркуляции у пациентов с диффузной алопецией тяжелой степени до и после курса терапии в различных группах

Список литературы / References

- Адашкевич В. П., Мяделец О. Д., Тихоновская И. В. Алопеция / М.: Медицинская книга. Н. Новгород: изд-во НГМА, 2000. – 192с. Adaskevich V. P., Myadelets O. D., Tikhonovskaya I. V. Alopecia / M.: Medical book. N. Novgorod: NGMA Publishing House, 2000. – 192 p. (In Russ.).
- Менг Ф. М., Олейникова Ю. В. Современные аспекты распространенности заболеваний волос среди населения. Проблемы дерматовенерологии и медицинской косметологии на современном этапе. – Владивосток, 2005. – С. 167–170. Meng F. M., Oleynikova Yu. V. Modern aspects of the prevalence of hair diseases among the population. Problems of dermatovenereology and medical cosmetology at the present stage. – Vladivostok, 2005. – P. 167–170. (In Russ.).
- Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы. – Пер.англ. – М.: Медицина, 1985. – 528с. Ruk A., Dauber R. Diseases of the hair and scalp. – Transl. English – M.: Medicine, 1985. – 528 p. (In Russ.).
- Скадорва В. В. Взаимосвязь микро- и макроэлементного состава волос с фактическим питанием взрослого населения при диффузной алопеции. Медицина. – 2017. – № 1. – С. 42–46. Skadorva V. V. The relationship between the micro- and macroelement composition of hair and the actual nutrition of the adult population in diffuse alopecia. Medicine. – 2017. – № 1. – P. 42–46. (In Russ.).
- Снарская Е. С., Гришина В. Б. Диффузная алопеция и метод её комплексной коррекции. Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 4. – С. 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. – № 4. – P. 49–55. (In Russ.).
- Урюпина Е. Л. Особенности диагностики и лечения диффузной алопеции. Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 41–45. Uryupina E. L. Features of diagnostics and treatment of diffuse alopecia. Clinical dermatology and venereology. – 2017. – Vol. 16, № 3. – P. 41–45. (In Russ.).
- Хайрутдинов В. Р., Антонова О. В., Шестопалов Н. Е., Белоусова И. Э., Стаценко А. В. Современные подходы к терапии алопеций. Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 1 (9). – С. 4–8. Khairutdinov V. R., Antonova O. V., Shestopalov N. E., Belousova I. E., Statsenko A. V. Modern approaches to the treatment of alopecia. Effective pharmacotherapy. – 2015. – № 1 (9). – P. 4–8. (In Russ.).
- Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции кров. Руководство для врачей: Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 125с. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. Manual for doctors: Moscow: OJSC «Izdatelstvo» Medicine, 2005. – 125 p. (In Russ.).

Статья поступила / Received 21.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024
Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Ерешко Анна Романовна, аспирант¹, врач дерматовенеролог, косметолог².
E-mail: anna_ereshko@mail.ru. ORCID: 0009-0005-9756-2126
Гешева Эльмира Мусавна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: elmira@doctorelmira.com. ORCID: 0000-0002-6686-1335

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия.
²Косметологическая клиника SELFMADE, Краснодар, Россия

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

About authors

Ereshko Anna R., postgraduate student¹, dermatovenereologist, cosmetologist².
E-mail: anna_ereshko@mail.ru. ORCID: 0009-0005-9756-2126
Gesheva Elmira M., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: elmira@doctorelmira.com. ORCID: 0000-0002-6686-1335

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department
of the President of Russia, Moscow, Russia
²Cosmetology clinic SELFMADE, Krasnodar, Russia

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

Для цитирования: Ерешко А. Р., Гешева Э. М. Использование фототехнологий в терапии диффузной алопеции. Медицинский алфавит. 2024; (25): 86–89. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-86-89>

For citation: Ereshko A. R., Gesheva E. M. Use of phototechnologies in the treatment of diffuse alopecia. Medical alphabet. 2024; (25): 86–89. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-86-89>

Псориатическая эритродермия и эффективность ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба в клинической практике

И. С. Владимирова^{1,2}, Л. С. Круглова³

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

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

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

РЕЗЮМЕ

Псориатическая эритродермия является наиболее тяжелой и редкой формой псориаза, с поражением не менее 90% площади поверхности тела. Чаще псориатическая эритродермия развивается у пациентов с неконтролируемым течением псориаза и без своевременного лечения становится потенциально угрожающим жизни состоянием. На фоне генерализованного поражения кожного покрова существует высокий риск развития системных нарушений, в связи с чем необходимы эффективные и безопасные методы лечения. Традиционные системные препараты, такие как ретиноиды, циклоспорин и метотрексат при псориатической эритродермии недостаточно эффективны и безопасны, а в большинстве случаев имеют противопоказания, связанные с коморбидными состояниями. Системные генно-инженерные биологические препараты, включая ингибиторы ФНО-α, ингибиторы ИЛ-17, ингибиторы ИЛ-12/23, ингибиторы ИЛ-23 показывают высокую эффективность и безопасность при вульгарном псориазе, что дает возможность их применения при псориатической эритродермии. Однако, исследования и публикации, применительно к назначению системной биологической терапии при псориатической эритродермии единичные несмотря на то, что это тяжелая, хотя и редкая форма псориаза. Данные по применению, а также эффективности и безопасности ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба при псориатической эритродермии ограничены. В статье мы обсуждаем клинические проявления псориатической эритродермии, влияние на качество жизни пациентов и на примере клинических случаев показана эффективность и безопасность генно-инженерной биологической терапии ингибитором ИЛ-23 (гуселькумабом) при псориатической эритродермии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, псориатическая эритродермия, гуселькумаб, ингибитор ИЛ-23, биологическая терапия, эффективность, безопасность

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psoriatic erythroderma and the efficacy of the IL-23 inhibitor guselkumab in clinical practice

I. S. Vladimirova^{1,2}, L. S. Kruglova³

¹Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, St. Petersburg, Russia

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

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

SUMMARY

Psoriatic erythroderma is the most severe and rare form of psoriasis, with damage to at least 90% of the body surface area. Most often, psoriatic erythroderma develops in patients with uncontrolled psoriasis and without timely treatment becomes a potentially life-threatening condition. Against the background of generalized damage to the skin, there is a high risk of developing systemic disorders, and therefore effective and safe treatment methods are needed. Traditional systemic drugs such as retinoids, cyclosporine and methotrexate are not effective and safe enough for psoriatic erythroderma, and in most cases have contraindications associated with comorbid conditions. Systemic genetically engineered biological drugs, including TNF-α inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-12/23 inhibitors, IL-23 inhibitors show high efficacy and safety in vulgar psoriasis, which makes it possible to use them in psoriatic erythroderma. However, studies and publications regarding the appointment of systemic biological therapy in psoriatic erythroderma are isolated despite the fact that this is a severe, albeit rare form of psoriasis. Data on the use, as well as the efficacy and safety of the IL-23 inhibitor guselkumab in psoriatic erythroderma are limited. In this article we discuss the clinical manifestations of psoriatic erythroderma, the impact on the quality of life of patients and, using clinical cases as an example, the efficacy and safety of genetically engineered biological therapy with an IL-23 inhibitor (guselkumab) for psoriatic erythroderma are shown.

KEYWORDS: psoriasis, psoriatic erythroderma, guselkumab, IL-23 inhibitor, biological therapy, efficacy, safety

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

Сегодня псориаз является одним из наиболее распространенных иммуноопосредованных заболеваний с преимущественным поражением кожи и опорно-двигательного аппарата [1]. Патогенез псориаза сложен и об-

условлен преимущественно аберрантным иммунным ответом, который модифицируется генетической предрасположенностью и различными триггерными факторами (травмы, инфекционные заболевания, лекарственные

препараты) [2,3]. Воспалительный процесс при псориазе не ограничивается кожным покровом и способствует увеличению коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет, тревожность, депрессия), что имеет существенно значение в выборе безопасного лечения [4].

Клинические проявления псориаза весьма разнообразны, распространенной клинической формой является вульгарный (бляшечный) псориаз, с характерными клиническими проявлениями в виде инфильтрированных папул и бляшек ярко-красного цвета, с наложением серебристо-белых чешуек-корок, на долю которого приходится более 80 % случаев. [5–7].

Наиболее тяжелой и относительно редкой (около 3 %) формой псориаза является псориатическая эритродермия, характеризующаяся генерализованным поражением с вовлечением до 90 % площади поверхности тела [8].

Развитие псориатической эритродермии возможно у пациентов с неконтролируемым течением псориаза и неадекватными методами лечения [9]. Факторами, провоцирующими манифестацию генерализованного поражения кожного покрова, могут быть инфекционные заболевания, в том числе коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 и вакцинация от Covid-19, агрессивные методы лечения, нерациональное использование топических глюкокортикостероидов или отмена лекарственных препаратов, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, системные кортикостероиды, метотрексат, ПУВА-терапия [10–14].

Так как псориатическая эритродермия является неотложным состоянием, необходимо быстро и своевременно назначить безопасную и высокоэффективную терапию. С внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с бляшечным псориазом мы наблюдаем лучшие результаты лечения с высоким профилем безопасности. Однако данных по применению данной терапии у пациентов с псориатической эритродермией недостаточно.



Рисунки 1–3. Клинический случай № 1

Мы представляем клинические случаи успешного применения ингибитора интерлейкина ИЛ-23 гуселькумаба у пациентов с псориатической эритродермией.

Клинический случай 1

Пациент 51 год с диагнозом «распространенный бляшечный псориаз, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение» обратился на консультацию с жалобами на распространенные высыпания, в том числе с поражением кожи лица, ушных раковин, заушных областей, волосистой части головы, кистей – так называемых косметически значимых локализаций, сопровождающиеся выраженным зудом, нарушением сна, сниженным качеством жизни.

Болен с 2002 г. на протяжении 22 лет. Впервые высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей отметил в возрасте 29 лет. Получал амбулаторное и стационарное лечение дезинтоксикационными препаратами, гепатопротекторами, топическими глюкокортикостероидами, ПУВА-терапию с незначительным эффектом. В 2014 г. диагностирован псориатический артрит. Получал лечение метотрексатом 15 мг 1 раз в неделю в течение года, отмена из-за неэффективности. Самостоятельно использовал наружные глюкокортикостероидные препараты, с незначительным эффектом. Кожный процесс неуклонно прогрессировал. С 02.2015 г. по 11.2017 г. в течение 3-х лет получал лечение ингибитором ИЛ-17А секукинумабом 300 мг 1 раз в 4 недели подкожно, с положительным эффектом, достижением PASI 90 на 12-й неделе терапии, после отмены терапии через 3 месяца обострение псориатического процесса. С 02.2018 г. по 03.2022 г. в течение 4-х лет получал лечение ингибитором ИЛ-17А бимекизумабом 320 мг 1 раз в 4 недели подкожно, с положительным эффектом, достижением PASI 100 на 16-й неделе терапии, обострение через 6 месяцев после отмены терапии (рис. 1–3). В ноябре 2022 г. отметил рецидив высыпаний, которые постепенно распространялись на протяжении полугода. Помимо поражения туловища и конечностей, папулы



Рисунки 4–6. Клинический случай № 1

и бляшки впервые возникли на коже лица, в связи с чем пациент самостоятельно использовал топический бетаметазон в комбинации с салициловой кислотой, топические ингибиторы кальциневрина, с незначительным эффектом. Был назначен ингибитор ИЛ-17А секукинумаб 300 мг 1 раз в 4 недели в течение 4-х месяцев, кожный процесс на фоне проводимой терапии прогрессировал, ответ на терапию отсутствовал (рис. 4–6).

При обращении к дерматовенерологу жалобы на распространенные очаги поражения, повышение температуры тела до 38,7, боли в суставах, в области позвоночника, сознание ясное, масса тела 89,7 кг, рост 173 см,



Рисунки 7–8. Клинический случай № 1 (до)

индекс массы тела 30 (ожирение первой степени). Кожный процесс носил распространенный генерализованный характер, захватывал кожу лица в области лба, щек, височных, заушных областей, шеи, волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Поражение кожи было представлено псориатическими бляшками ярко-красного цвета, сливающимися в очаги гиперемии, с выраженной инфильтрацией, шелушением на поверхности (рис. 7–8). PASI (Psoriasis Area and Severity Index) на момент обращения составил 51 балл, BSA (Body Surface Area) – 90 %, sPGA (Static Physician Global Assessment) – 4 балла, интенсивность зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 8/10 баллов, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – 30 баллов. Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – гемоглобин 119 г/л (130–160), СОЭ – 42 мм/ч (1–15), в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 7,2 ммоль/л (3,5–5,2), триглицериды – 3,19 (0,3–1,71) ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 4,54 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 4,92 ммоль/л (< 4), С-реактивный белок (СРБ) – 29,6 (< 5), аланин-аминотрансфераза (АЛТ) – 71 ед/л (1–42), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 50 ед/л (1–38), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 120 ед/л (1–38).

Диагноз: распространенный вульгарный псориаз с тенденцией к эритродермии, прогрессирующая стадия, внесезонная форма, тяжелое течение. Псориатический артрит, ФК2, остеоартроз. Псориатическая ониходистрофия.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2 ст., ожирение.

В связи с тяжестью процесса пациенту назначен ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций на 0-й, 4-й и далее 1 раз в 8 недель. К четвертой неделе лечения отмечено значительное уменьшение интенсивности зуда – до 2 баллов по ВАШ, снижение PASI до 10,2, BSA – до 20 %, sPGA – до 2 баллов (легкое), улучшение качества жизни пациента по DLQI – 5 баллов.

Полное очищение кожных покровов было достигнуто к 12-й неделе терапии (рис. 9–10). Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – гемоглобин 133 г/л (130–160), СОЕ – 4 мм/ч (1–15), в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 5,4 ммоль/л (3,5–5,2), триглицериды – 1,76 (0,3–1,71) ммоль/л, ЛПНП – 3,52 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 4,10 ммоль/л (< 4), СРБ – 4,7, АЛТ – 28 ед/л (1–42), АСТ – 31 ед/л (1–38), ГГТП – 37 ед/л (1–38).

Пациент получает лечение гуселькумабом по настоящее время. Достигнута полная ремиссия кожного процесса, PASI – 100%.

Клинический случай 2

Пациент 39 лет с диагнозом «распространенный бляшечный псориаз, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение» обратился на консультацию с жалобами на распространенные высыпания, в том числе с поражением косметически значимых локализаций (кожи лица, ушных раковин, заушных областей, волосистой части головы, кистей), сопровождающиеся выраженным зудом, сниженным качеством жизни.

Болен с 2004 г. на протяжении 20 лет. Впервые высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей отметил в возрасте 19 лет. Самостоятельно использовал наружные препараты: синаflan, белосалик, с кратковременным эффектом. Частота обострений 3–4 раза в год, длительность обострения до 2-х месяцев. В апреле 2017 г. получал стационарное лечение в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова: реамберин 400,0 в/в капельно № 7 ч/д, натрия тиосульфат 30 % 10,0, натрия хлорид 0,9 % 200 мл внутривенно капельно № 7 ч/д, перорально ципрофлоксацин 500 мг по 1 таб 2 раза в день 10 дней, перорально нольпаза 20 мг по 1 таб утром натощак, перорально урсофальк 250 мг 3 капсулы в день, перорально сандимун неорал 350 мг в сутки (250 мг утром, 100 мг вечером), наружно метилурациловая мазь + ланолиновый крем 1:1 2 раза в день, ксамиол гель на кожу волосистой части головы, мазь дайвобет 1



Рисунки 9–10. Клинический случай № 1 (после)

раз в день, наружно крем акридерм ГК 2 раза в день в складки, ФТЛ: узкополосная средневолновая УФ-терапия 311 нм № 5, наружно сетафил ресторадерм лосьон 1 раз в день, гель сетафил ресторадерм 1 раз в день. Стационарное лечение в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в сентябре 2017 г. нольпаза 20 мг по 1 таб, перорально сандимун неорал 350 мг в сутки (250 мг утром, 100 мг вечером), наружно метилурациловая мазь + ланолиновый крем 1:1 2 раза в день. В 2022 г. диагностирован псориатический артрит. С августа 2022 г. получал лечение псориатического артрита в КРБ № 25: перорально нимесулид 100 мг по 1 таб 2 раза в день, перорально эторикоксиб 90 мг по 1 таб в сутки, витамин Д3 4000 МЕ в сутки, перорально метотрексат 10 мг 1 раз в неделю, фолиевая кислота 5 мг перорально в неделю, отмена из-за неэффективности, аллопуринол 100 мг 1 раз в день. Амбулаторное лечение в КВД № 10 с марта 2022 г., наружно: мазь дайвобет 1 раз в день 2 раза в неделю, мазь дайвонекс 2 раза в день по июнь 2023, козентикс (ингибитор ИЛ-17А) 300 мг п/к с января 2023 г. по май 2023 г., эффект от полученного лечения кратковременный, незначительный, с ускользанием ответа через 24 недели терапии. Получал лечение метотрексатом 20 мг 1 раз в неделю в течение 4 месяцев, отмена из-за неэффективности. Самостоятельно использовал наружные глюкокортикостероидные препараты, с незначительным эффектом. Кожный процесс неуклонно прогрессировал.

При обращении к дерматовенерологу отмечено удовлетворительное состояние, сознание ясное, масса тела 95,20 кг, рост 177 см, индекс массы тела 30,4 (ожирение первой степени). Кожный процесс носил распространенный генерализованный характер, захватывал кожу лица в области лба, щек, височных, заушных областей, шеи, волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Поражение кожи было представлено эритемой ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией, шелушением на поверхности (рис. 11–13). PASI (Psoriasis Area and Severity Index) на момент обращения составил 55 баллов, BSA (Body Surface Area) – 90%, sPGA (Static Physician Global Assessment) – 4 балла, ногтевые пластинки кистей и стоп не поражены, интенсивность зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 8/10 баллов, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – 22 балла. Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – СОЕ – 26 мм/ч (2–15 мм/ч), в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 6,8 ммоль/л (3,5–5,2), триглицериды – 3,49 (0,3–1,7) ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 4,15 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 5,71 ммоль/л (< 4), С-реактивный белок (СРБ) – 22,8 (< 5), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 26,62 ед/л (1–42), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 36,06 ед/л (1–38), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 22 ед/л (1–38), глюкоза 6,4 ммоль/л (3,5–5,9).

Клинический диагноз: распространенный вульгарный псориаз с тенденцией к эритродермии, прогрессирующая стадия, внесезонная форма, тяжелое течение. Псориатический артрит.



Рисунки 11–13. Клинический случай № 2 (до)

Сопутствующие заболевания: ГБ 1 ст, степень АГ 2, риск 2, ХСН 1 ст ФК по NYHA, ДДЗП, распространенный остеохондроз, хр. гиперпластический гастрит, рефлюкс – эзофагит, грыжа пищевого отдела диафрагмы, холестероз стенок желчного пузыря, полипы желчного пузыря, гипергликемия натощак, бессимптомная гиперурикемия, ожирение.

В связи с тяжестью процесса пациенту назначен ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций на 0-й, 4-й и далее 1 раз в 8 недель (по стандартной схеме). К 8-й неделе лечения отмечено значительное уменьшение интенсивности зуда – до 5 баллов по ВАШ, снижение PASI до 7,2, BSA – до 30%, sPGA – до 2 баллов (легкое), улучшение качества жизни пациента по DLQI – 3 баллов (рис. 14). Полное очищение кожных покровов было достигнуто к 16-й неделе терапии. Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – СОЭ – 4 мм/ч (1–15), в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 5,8 ммоль/л (3,5–5,2), триглицериды – 1,62 (0,3–1,71) ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 3,45 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 3,82 ммоль/л (< 4), С-реактивный белок (СРБ) – 3 (< 5), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 21,14 ед/л (1–42), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 28,79 ед/л (1–38), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – 25 ед/л (1–38), глюкоза – 4,92 ммоль/л (3,5–5,9).

Пациент получает лечение гуселькумабом по настоящее время. Достигнута полная ремиссия кожного процесса, PASI – 100%.

Клинический случай 3

Пациентка 46 лет с диагнозом «распространенный бляшечный псориаз, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение», обратилась на консультацию с жалобами на распространенные высыпания, в том числе с вовлечением кожи лица, сопровождающиеся выраженной болезненностью, зудом, повышенную эмоциональную лабильность, плаксивость, сниженное настроение, нарушение сна.

Болеет на протяжении 28 лет. Впервые высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей отметила в возрасте 19 лет. Получала амбулаторное и стационарное лечение дезинтоксикационными препаратами, гепатопротекторами, топическими глюкокортикостероидами, ПУВА-терапию с незначительным эффектом. С этого же периода стала отмечать эпизоды сниженного настроения, которые совпадали с обострением кожного заболевания. В эти периоды отмечала выраженную подавленность с усилением симптоматики в утренние часы и улучшением самочувствия к вечеру. Нарушался сон по типу ранних пробуждений с тревожным аффектом



Рисунок 14. Клинический случай № 2 (после)

и снижением аппетита (могла потерять до 3 кг в весе). Длительность эпизодов сниженного настроения достигала 3–4 месяцев. Со слов пациентки эпизоды депрессивного настроения возникали с частотой 1 раз в 1–2 года, были клишированными по клинической симптоматике, возникали на фоне утяжеления псориатического процесса, самостоятельно редуцировались без психофармакотерапии. В 2014 году впервые диагностирован псориатический артрит. Лечение не назначалось. Самостоятельно использовала наружные глюкокортикостероидные препараты, с незначительным эффектом. Кожный процесс неуклонно прогрессировал.

В 2021 году получала лечение метотрексатом в дозе 15 мг подкожно. В 2022 году пациентка самостоятельно отменила метотрексат из-за плохой переносимости и неэффективности проводимой терапии. Самостоятельно и бесконтрольно использовала топические глюкокортикостероидные препараты, с незначительным эффектом. После перенесенной инфекции Covid-19 в 2022 году отметила резкое ухудшением кожного процесса с нарастанием депрессивной симптоматики. В связи с неэффективностью проводимого лечения, появлением депрессивной симптоматики пациентка отказалась от получения медицинской помощи и проведения какой-либо терапии. Связывала нежелание продолжать лечение разочарованностью в терапии, нарастанием апатии, подавленности, тоски, нежеланием предпринимать какие-либо попытки улучшить свое здоровье. Помимо поражения туловища и конечностей, папулы и бляшки впервые возникли на коже лица, в связи с чем пациентка самостоятельно и бесконтрольно стала использовать топический кортикостероид флуоцинолона ацетонид (мазь синаflan).

При обращении к дерматовенерологу состояние удовлетворительное, сознание ясное, фон настроения снижен, речь замедленная, мимика печальная, высказывает идеи малоценности, мышление, замедленное по темпу, память, интеллект без нарушений, внимание ослаблено, критика к состоянию достаточная, масса тела 60 кг, рост 164 см, индекс массы тела 22,3 (норма).

Кожный процесс носил генерализованный характер, захватывал кожу лица в области лба, носа, щек, подбородка, височных, заушных областей, шеи, волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Поражение кожи было представлено псориатическими бляшками, сливающимися в очаги гиперемии ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией, шелушением на поверхности, наслоением чешуйко-корок, ногтевые пластинки первых пальцев кистей с единичными точечными вдавлениями, ногтевые пластинки стоп тотально поражены,



Рисунки 15–16. Клинический случай № 3 (до лечения)

желтого цвета, деформированы, утолщены, крошатся, индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) на момент обращения составил 64,7 балла; BSA (Body Surface Area) – 90%; sPGA (static Physician Global Assessment) – 4 балла (рис. 15–16), интенсивность зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 10 баллов, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – 30 баллов. Лабораторные данные: *общий клинический анализ крови*: гемоглобин 80 г/л, СОЭ – 118 мм/час. *Биохимический анализ крови*: липидограмма в пределах нормы. С-реактивный белок (СРБ) – 77,1 мг/л (< 5), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 10 ед/л (1–42), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 21 ед/л (1–38), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 17 ед/л (1–38), ферритин 15,0 мкг/л, ревматоидный фактор – 4,38 МЕ/мл (0–15), витамин 25 (ОН) D – 28 нг/мл (20–30 – недостаток), HLA B 27 – не обнаружен.

Клинический диагноз: распространенный вульгарный псориаз с тенденцией к эритродермии, прогрессирующая стадия, внесезонная форма, тяжелое течение.

Псориатический спондилит, HLA-Cw6 – не ассоциированный, с внеаксиальными проявлениями (артриты, дактилиты), двусторонний сакроилиит 2 ст., активность высокой степени (BASDAI=5,9; DAPSA=86,64; ASDAS=4,87). ФК 2.

Сопутствующие заболевания: рекуррентное депрессивное расстройство. ДДЗП: остеохондроз поясничного отдела позвоночника, анемия.

В связи с тяжестью процесса в начале января 2024 года пациентке назначен системный биологический препарат ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций на 0-й, 4-й и далее 1 раз в 8 недель. Сопутствующая терапия: эторикоксиб 90 мг 1 раз в сутки, омега-3 20 мг 1 раз в сутки длительно, в дни приема нестероидных противовоспалительных препаратов, флуоксамин 50 мг/сут. (с последующей титрацией), кветиапин 12,5 мг в сутки (с последующей титрацией), наружная терапия базовыми препаратами, (липикар масло, липикар бальзам).

После 1-й инъекции гуселькумаба снижение PASI до 10,2, BSA – до 20%, sPGA – до 2 баллов (легкое), уменьшение интенсивности зуда – до 5 баллов по шкале ВАШ, улучшение качества жизни пациента по DLQI – 9 баллов. Пациентка самостоятельно отказалась от повышения дозы антидепрессанта (флуоксетин доза 50 мг/сут.) и нейролептика (кветиапин 12,5 мг/сут.) в связи с улучшением



Рисунки 17–18. Клинический случай № 3 (после лечения)

состояния через неделю после инъекции гуселькумаба. На фоне очищения кожных покровов отметила улучшение настроения, со слов пациентки «появилась надежда» на полное выздоровление. Через неделю после инъекции гуселькумаба и начала психофармакотерапии нормализовался сон, исчезла утренняя тревога, улучшился аппетит.

После 2-й инъекции гуселькумаба снижение PASI до 6,8, BSA – до 10 %, sPGA – до 1 баллов (минимальная), уменьшение интенсивности зуда – до 4 баллов по шкале ВАШ, улучшение качества жизни пациента по DLQI – 5 баллов, Полное очищение кожных покровов было достигнуто к восьмой неделе терапии – PASI – 100 (рис. 17–18). Лабораторные данные: общий клинический анализ крови: гемоглобин 89 г/л, СОЭ – 12 мм/час; биохимический анализ крови: липидограмма в пределах нормы. С-реактивный белок (СРБ) – 21 мг/л (< 5), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 12 ед/л (1–42), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 25 ед/л (1–38), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 21 ед/л (1–38).

Клинический случай 4

Пациент 26 лет с диагнозом «распространенный бляшечный псориаз, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение» обратился на консультацию с жалобами на распространенные высыпания, в том числе с поражением кожи лица, ушных раковин, заушных областей, волосистой части головы, кистей – так называемых косметически значимых локализаций, сопровождающиеся выраженной болезненностью, нарушением сна, сниженным качеством жизни.

Болен с 2018 г. на протяжении 6 лет. Впервые высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей отметил в возрасте 20 лет. Самостоятельно использовал наружные глюкокортикостероидные препараты, с незначительным эффектом. Кожный процесс неуклонно

прогрессировал. В марте 2023 г. получал стационарное лечение дезинтоксикационными препаратами, гепатопротекторами, топическими глюкокортикостероидами, был назначен метотрексат 20 мг № 3, метотрексат 10 мг № 3, с незначительным эффектом. Далее была назначена ПУВА-терапия, на фоне которой кожный процесс с отрицательной динамикой и развитием генерализованного поражения кожного покрова.

При обращении к дерматовенерологу отмечено удовлетворительное состояние, сознание ясное, масса тела 75,4 кг, рост 175 см, индекс массы тела 24,6 (норма). Кожный процесс носил распространенный генерализованный характер, захватывал кожу лица в области лба, носа, щек, подбородка, височных, заушных областей, шеи, волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Поражение кожи было представлено очагами ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией, шелушением на поверхности. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) на момент обращения составил 61 балл, BSA (Body Surface Area) – 92 %, sPGA (Static Physician Global Assessment) – 4 балла, интенсивность зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 10 баллов, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – 30 баллов. Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – лейкоциты – $12,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (4–10), СОЭ – 33 мм/ч (1–15), в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 4,2 ммоль/л (3,5–5,2), триглицериды – 0,9 (0,3–1,71) ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 2,54 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 2,92 ммоль/л (< 4), С-реактивный белок (СРБ) – 17,7 (< 5), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 16 ед/л (1–42), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 21 ед/л (1–38), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 29 ед/л (1–38) (пациент отказался фотографироваться).

Клинический диагноз: распространенный вульгарный псориаз с тенденцией к эритродермии, прогрессирующая стадия, внесезонная форма, тяжелое течение.

В связи с тяжестью процесса пациенту назначен ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций на 0-й, 4-й и далее 1 раз в 8 недель (по стандартной схеме). К четвертой неделе лечения отмечено значительное уменьшение интенсивности зуда – до 6 баллов по ВАШ, снижение PASI до 10,2, BSA – до 20 %, sPGA – до 2 баллов (легкое), улучшение качества жизни пациента по DLQI – 3 баллов. Полное очищение кожных покровов было достигнуто к 8-й неделе терапии. Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – в пределах нормы, в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 4,6 ммоль/л (3,5–5,2), триглицериды – 1,6 (0,3–1,71) ммоль/л, ЛПНП – 2,89 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 3,74 ммоль/л (< 4), СРБ – 3,7, АЛТ – 28 ед/л (1–42), АСТ – 31 ед/л (1–38), ГГТП – 37 ед/л (1–38).

Пациент получает лечение гуселькумабом по настоящее время. Достигнута полная ремиссия кожного процесса, PASI – 100 %.

Обсуждение

Псориазическая эритродермия является угрожающим для жизни состоянием, с вовлечением в патологический процесс до 90 % поверхности тела и относится к тяжелым проявлениям псориаза [15]. На фоне генерализованного поражения кожного покрова страдает общее состояние пациентов с выраженной интоксикацией, головной болью, ознобом, повышением температуры [16,17]. Возникает высокий риск развития осложнений с присоединением вторичной инфекции из-за обширного поражения кожного покрова и обезвоживания, приводящее к повреждению внутренних органов [18]. При псориазической эритродермии у пациентов могут присоединяться системные нарушения в виде сердечной недостаточности, тахикардии, нарушение электролитного баланса, тяжелой анемии, лимфаденопатии, артралгии, лихорадки, острого респираторного дистресс-синдрома, что требует незамедлительных лечебных мероприятий [19]. По данным литературы при развитии псориазической эритродермии могут быть обнаружены лабораторные нарушения, такие как анемия, повышенный уровень С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов, а также нарушения электролитного баланса [20], что наблюдалось у наших пациентов (*клинический случай № 1*: гемоглобин 119 г/л (130–160), СОЭ – 42 мм/ч (1–15), С-реактивный белок (СРБ) – 29,6 (< 5), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 71 ед/л (1–42), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 50 ед/л (1–38), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 120 ед/л (1–38); *клинический случай № 2*: СОЭ – 26 мм/ч (2–15 мм/ч), С-реактивный белок (СРБ) – 22,8 (< 5); *клинический случай № 3*: гемоглобин 80 г/л, СОЭ – 118 мм/час, С-реактивный белок (СРБ) – 77,1 мг/л; *клинический случай № 4*: лейкоциты – 12,5·10⁹/л (4–10), СОЭ – 33 мм/ч (1–15), С-реактивный белок (СРБ) – 17,7 (< 5).

Патогенез развития псориазической эритродермии до конца не всегда совпадает с патогенезом вульгарного псориаза и до конца не изучен. Спровоцировать развитие

псориазической эритродермии могут различные факторы, например инфекционные заболевания, вакцинация, нерациональное использование лекарственной терапии, в том числе внезапная отмена назначенного системного лечения, а также назначение некоторых системных биологических препаратов класса ингибиторов ФНОα (адалимумаб, инфликсимаб) [21]. В представленных нами клинических случаях предшествующая системная терапия, возможно послужила определенным триггерным фактором в последующем развитии псориазической эритродермии. В клиническом случае № 1 терапия третьей линии биологической терапии с ускользанием ответа и отказом пациента от инъекций ингибитором ИЛ-17А секукинумаба, в дальнейшем привело к ускоренному прогрессированию воспалительного псориазического процесса, с нарастанием признаков интоксикации, артралгии, повышением температуры и манифестацией генерализованного поражения кожного покрова, в клиническом случае № 2 – после отмены метотрексата, в клиническом случае № 3 – на фоне бесконтрольного использования топических глюкокортикостероидов, в клиническом случае № 4 – агрессивная ПУВА-терапия. Возникает вопрос о выборе оптимального терапевтического сценария, с высоким профилем безопасности. Успешное применение ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба при бляшечном псориазе продемонстрировано в клинических исследованиях VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE и GULLIVER и многочисленных данных в клинической практике. Данных по применению ингибитора ИЛ-23 при псориазической эритродермии недостаточно, исследования в этом направлении единичные, ограничены японской популяцией с небольшой выборкой [22,23] и представлены немногочисленными случаями из клинической практики [24, 25]. Нами продемонстрировано успешное применение ингибитора ИЛ-23 по всем представленным клиническим случаям, с удержанием ответа на проводимую терапию.

Заключение

Лечение псориазической эритродермии – сложная задача для практикующего дерматолога. Так как пациенты с псориазической эритродермией соответствуют критериям невключения в клинических исследованиях биологических препаратов, разработка алгоритмов ведения таких пациентов затруднена. Необходимо получать больше данных в клинической практике для расширения терапевтических горизонтов применения системных биологических препаратов. Представленные клинические случаи пациентов с тяжелым течением псориаза с тенденцией к эритродермии, псориазическим артритом, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидной депрессией демонстрирует успешное применение ингибитора ИЛ-23 (гуселькумаба), с высоким профилем безопасности.

Список литературы / References

1. Круглова Л. С. и др. Псориаз. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2022. – 328 с.
Kruglova L. S. et al. Psoriasis. – Moscow: GEOTAR-media, 2022. – 328 p. (In Russ.).
2. Hawkes J. E. et al. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies // J. All. Clin. Immunol. – 2017. – V. 140. – No 3. – P. 645–653.

3. Deng Y. et al. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review // Clin. Rev. All. Immunol. – 2016. – V. 50. – P. 377–389.
4. Takeshita J. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – T. 76. – № 3. – С. 393–403
5. Langley R.G.B. et al. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life // Ann. Rheumat. Dis. – 2005. – V. 64. – No. 2. – P. ii18–ii23.
6. Griffiths C.E.M., Barker J.N. W.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // The Lancet. – 2007. – T. 370. – № 9583. – С. 263–271.
7. Скрипкин Ю. К. и др. Новые возможности наружной терапии псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 3. – С. 33–36.
8. Skripkin Yu. K. et al. New possibilities of external therapy of psoriasis // Bull. Dermatol. Venereol. – 2006. – No. 3. – P. 33–36. (In Russ.).
8. Shao S. et al. Targeted treatment for erythrodermic psoriasis: rationale and recent advances // Drugs. – 2020. – V. 80. – No 6. – P. 525–534.
9. Lo Y. et al. Updates on the treatment of erythrodermic psoriasis // Psoriasis (Auckl). – 2021. – P. 59–73.
10. Foss M.G. et al. Erythrodermic psoriasis exacerbated by bupropion // Cureus. – 2021. – V. 13. – No. 10. – P. e18460.
11. Potter K.A. et al. Erythrodermic psoriasis after discontinuation of ixekizumab // JAAD Case Reports. – 2018. – V. 4. – No 1. – P. 22–23.
12. Matos-Pires E. et al. Erythrodermic psoriasis induced by bupropion // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2017. – V. 31. – No. 2. – P. e129–e130.
13. Tichy M. Arthropathic psoriasis complicated by a paradoxical reaction in the form of erythrodermic psoriasis following adalimumab and by an allergic reaction following infliximab which was successfully managed with secukinumab // Adv. Dermatol. Allergol. Post. Dermatol. Alergol. – 2019. – V. 36. – No. 4. – P. 495–497.
14. Круглова Л. С. и др. Вопросы применения генно-инженерных препаратов в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 36–42.
Kruglova L.S. et al. Issues of the use of genetically engineered drugs in the context of the new coronavirus infection COVID-19 // Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. – 2020. – No 2. – P. 36–42. (In Russ.).
15. Dogra S., Mehta H. Biological treatment for erythrodermic psoriasis // Expert Opinion on Biological Therapy. – 2022. – T. 22. – № 12. – С. 1531–1543.
16. Rosenbach M. et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – V. 62. – No 4. – P. 655–662.
17. Stinco G. et al. Erythrodermic psoriasis: current and future role of biologicals // Bio-Drugs. – 2015. – V. 29. – P. 91–101.
18. Green M.S. et al. Infectious complications of erythrodermic psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. – 1996. – V. 34. – No 5. – P. 911–914.
19. Yin L. et al. Systemic abnormalities of psoriatic patients: a retrospective study // Clin. Cosmet. Inv. Dermatol. – 2016. – P. 443–449
20. Moy A.P. et al. Immunologic overlap of helper T-cell subtypes 17 and 22 in erythrodermic psoriasis and atopic dermatitis // Jama Dermatol. – 2015. – V. 151. – No 7. – P. 753–760.
21. Lo Y. et al. Clinical features and genetic polymorphism in Chinese patients with erythrodermic psoriasis in a single dermatologic clinic // Mol. Diagnos. Ther. – 2020. – V. 24. – P. 85–93.
22. Sano S. et al. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study // J. Dermatol. – 2018. – V. 45. – No 5. – P. 529–539.
23. Chiang C.Y. et al. Treatment response of patients with erythrodermic psoriasis after switching to guselkumab // Dermatol. Ther. – 2021. – V. 11. – P. 301–306.
24. Megna M. et al. A case of erythrodermic psoriasis successfully treated with guselkumab // Dermatol. Ther. – 2020. – V. 33. – No 2. – P. e13238.
25. Potestio L. et al. Biologics for the management of erythrodermic psoriasis: an updated review // Clin. Cosmet. Invest. Dermatol. – 2023. – P. 2045–2059.

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Владимирова Ирина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог¹, старший преподаватель кафедры кожных и венерических болезней²,
E-mail: ivladimirva@rambler.ru, eLibrary SPIN: 3665–3904, ORCID: 0000-0002-3798-3341

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

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

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

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

About authors

Vladimirova Irina S., PhD Med, dermatovenerologist¹, senior lecturer at Dept of Skin and Venereal Diseases². E-mail: ivladimirva@rambler.ru, eLibrary SPIN: 3665–3904, ORCID: 0000-0002-3798-3341

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

¹Skin and Venereal Diseases Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, St. Petersburg, Russia

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

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

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

Для цитирования: Владимирова И.С., Круглова Л.С. Псориазная эритродермия и эффективность ингибитора ИЛ23 гуселкумаба в клинической практике. Медицинский алфавит. 2024; (25): 90–98. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-90-98>

For citation: Vladimirova I.S., Kruglova L.S. Psoriatic erythroderma and the efficacy of the IL23 inhibitor guselkumab in clinical practice. Medical alphabet. 2024; (25): 90–98. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-90-98>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-25-98-102

Травмы коленного сустава в структуре травматизма у спортсменов высших достижений

В.В. Петрова, А.В. Хан, С.Е. Назарян, П.А. Шулепов, А.А. Петров

ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье проведен статистический анализ спортивных травм, наибольшее внимание уделено травмам коленного сустава, как наиболее часто встречающимся у спортсменов высокого уровня профессионального мастерства различных видов спорта. Проведен анализ причин, приводящих к травмам и операциям на коленном суставе, чаще всего это нагрузочные травмы. Проанализированы факторы риска травмирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спортсмены высокого уровня спортивного мастерства, травмы коленного сустава, нагрузочные травмы, интенсивность тренировок, профилактика травматизма.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Knee joint injuries in the structure of injuries among elite athletes of the highest achievements

V. V. Petrova, A. V. Khan, S. E. Nazaryan, P. A. Shulepov, A. A. Petrov

State Research Center – A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

SUMMARY

The article carries out a statistical analysis of sports injuries, with the greatest attention paid to injuries of the knee joint, as the most common among athletes of a high level of professional skill in various sports. An analysis of the causes leading to injuries and operations on the knee joint was carried out, most often these are stress injuries. Risk factors for injury were analyzed.

KEYWORDS: athletes of a high level of sportsmanship, knee joint injuries, stress injuries, training intensity, injury prevention.

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

Цель исследования: проведение анализа причин, приводящих к травмам и операциям на коленном суставе у спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации

Введение

Заболевания и травмы опорно-двигательного аппарата являются одной из наиболее распространенных патологий в спорте высших достижений. Травмы и заболевания опорно-двигательного аппарата являются наиболее частой причиной госпитализации спортсменов и их лечения в условиях стационара. Травмы могут случаться при любых видах физической активности, будь то повседневные бытовые активности, любительские соревнования или спорт высоких достижений. На всех уровнях физической активности получение травмы является постоянной угрозой. Спортивная травма – это повреждение, сопровождающееся изменением анатомических структур и функции травмированного органа в результате воздействия физического фактора, превышающего физиологическую прочность ткани, в процессе занятий физическими упражнениями и спортом.

Опираясь на данные статистики о травмах, полученных во время крупных спортивных мероприятий [7, 8, 10, 12, 13, 14, 17] (Олимпиады, Чемпионаты Мира, Чемпионаты Европы) можно судить о важности наличия систематизированных методов диагностики, как для предотвращения травматизации, так и оценке показателей спортсменов сразу после получения травмы и оценке состояния по возврату к спортивной деятельности.

Поскольку лечение спортивных травм часто является сложным, дорогостоящим и длительным, разработка программ скрининга, диагностики и профилактики является более выгодной стратегией с экономической и медицинской точки зрения [6, 11, 15, 20]. Перед началом разработки методов и программ оценки биомеханических параметров необходимо разобраться с масштабами проблемы. Также следует определить ведущие механизмы и факторы травматизации у спортсменов высшей категории [21].

Знание механизма травмы предупреждает врача о том, какие структуры подвергались риску повреждений в колене. По мнению травматологического сообщества существует 2 основных механизма травм: контактные

травмы и неконтактные [1, 2, 3, 4]. Контактные травмы являются следствием действия внешней силы, направленной в область коленного сустава. Положение колена, направление силы, ее величина и участок воздействия определяют, какие структуры коленного сустава будут повреждены. Эти факторы, а также тугоподвижность и прочность вовлеченных тканей оказывают влияние на степень повреждения структур в суставе и вокруг него. Наиболее устойчивое положение коленного сустава – полное разгибание. Наименее устойчивое – сгибание в пределах 120–160°, при котором расслабленность заднебоковых капсульно-связочных структур сочетается с недостаточно эффективным действием динамических стабилизаторов. В этом критическом диапазоне устойчивость сустава обеспечивает прежде всего передняя крестообразная связка (ПКС), что определяет ее повышенную уязвимость.

Неконтактные травмы имеют место при изменении направления движения, когда наблюдается сочетание ускорения четырехглавой мышцы, вальгусной силы и силы внешнего вращения, действующих на слегка согнутый коленный сустав.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ медицинской документации спортсменов (1203 истории болезни), проходивших реабилитацию в Центре спортивной медицины и реабилитации ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России с 2013 по 2022 год.

Результаты и обсуждение

В течение 10 лет все пациенты со спортивными травмами, проходившие реабилитацию в ЦСМиР, были задокументированы в системе МИАС. В настоящем исследовании проанализированы обезличенные данные. Таким образом, нами к настоящему времени проанализировано 1203 случаев обращения спортсменов за медицинской помощью в ЦСМиР в период с 2013 по 2022 гг. (табл. 1).

Медицинская документация, по которой проводился анализ, включала в себя следующие данные: возраст, пол, вид спорта, стаж занятий спортом, спортивный разряд, диагноз, первичное / повторное обращение, оперативное вмешательство, длительность отстранения от занятий

Таблица 1
Обращаемость спортсменов с травмами за медицинской помощью в ЦСМиР за период 2013–2022 гг.

Год	Всего случаев обращения	Первичные травмы, количество	Первичные травмы, %	Повторные травмы, количество	Повторные травмы, %
2013	60	60	100,0	-	0,0
2014	76	75	98,7	1	1,3
2015	77	73	94,8	4	5,2
2016	101	101	100,0	-	0,0
2017*	92	92	100,0	-	0,0
2018	78	76	97,4	2	2,6
2019	192	192	100,0	-	0,0
2020	110	110	100,0	-	0,0
2021	217	216	99,5	1	0,5
2022	200	198	99,0	2	1,0
ВСЕГО	1203	1193	99,1	10	0,9

спортом, сроки реабилитации, методы диагностики и методы реабилитации.

Частота встречаемости различных травм в структуре общего травматизма у спортсменов, обратившихся за медицинской помощью в ЦСМиР за период 2013–2022 гг. представлена на рисунке 1. При этом 652 пациента (62,7%) были с травмами нижней конечности, у 518 пациентов (46,2%) травмы были связаны непосредственно с коленным суставом (из них 48,6% мужчин и 51,4% женщин). Средний возраст спортсменов, проходивших реабилитацию с травмами колена, составил 28,4 и 26,9 лет, соответственно.

В результате проведенного анализа выявлено, что наиболее частыми причинами обращения спортсменов с 2013 по 2016 гг. были последствия травм и заболевания позвоночника, они составляли от 42,1% до 56,4% в разные годы. А начиная с 2017 по 2022 гг. преобладающей патологией у спортсменов, пролеченных в ЦСМиР, являлись травмы и заболевания нижних конечностей, от 46,2% в 2018 г. до 65,5% в 2020 г.

Начиная с 2017 года в структуре общего травматизма у спортсменов, обратившихся за медицинской помощью в ЦСМиР, преобладали травмы нижней конечности. При этом наиболее частыми травмами нижней конечности были повреждения мениска и передней крестообразной связки (табл. 2). Эти результаты подтверждаются исследованиями, проведенными в других реабилитационных центрах, специализирующихся на работе со спортсменами, в том числе в зарубежных литературных источниках [5, 9, 16, 18, 19]. Частота острых и нагрузочных травм коленного сустава в структуре общего травматизма по видам спорта за период с 2013–2023 гг. представлена в таблице 2.

Наибольшее количество спортсменов, обратившихся в ЦСМиР ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России по поводу реабилитации после травм и операций на коленном суставе, были в возрасте 18–22 лет – 124 спортсменов, 23–30 лет – 119 спортсмена; старше 30 лет – 59 спортсмена (рис. 2). При сборе анамнеза более молодые спортсмены к причинам получения травм чаще относят проблемы с техникой выполнения упражнений, у спортсменов среднего возраста на первый план выходят повторные травмы.

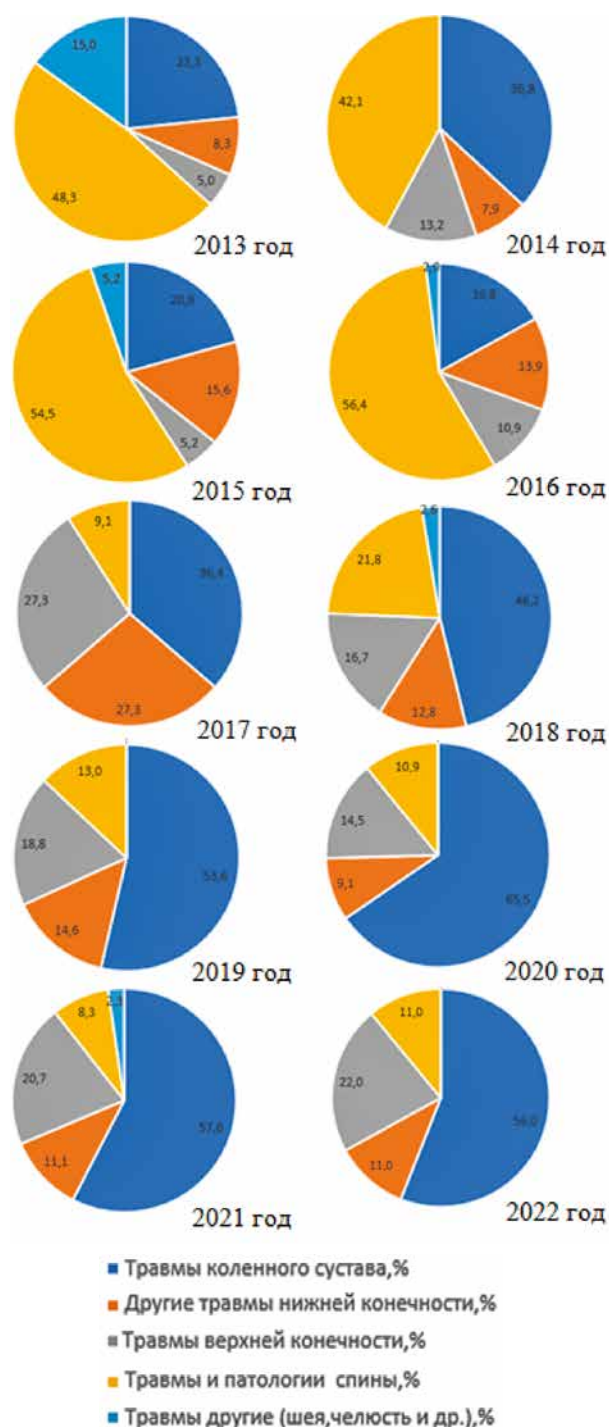


Рисунок 1. Частота встречаемости различных травм в структуре общего травматизма у спортсменов, обратившихся за медицинской помощью в ЦСМиР за период 2013–2022 гг.

При детальном анализе травм коленного сустава в когорте спортсменов, к настоящему моменту наиболее часто встречающимися были повреждение передней крестообразной связки (ПКС) (20,3%), повреждение медиального мениска (10,8%), повреждение латерального мениска (3,7%), повреждение большеберцовой коллатеральной связки (7,9%), повреждение малоберцовой коллатеральной связки (1,1%) и повреждение задней крестообразной связки ЗКС (0,65%).

Предполагается, что дальнейший анализ будет учитывать сроки от получения травмы спортсменом до обращения за медицинской помощью. К острым

Таблица 2

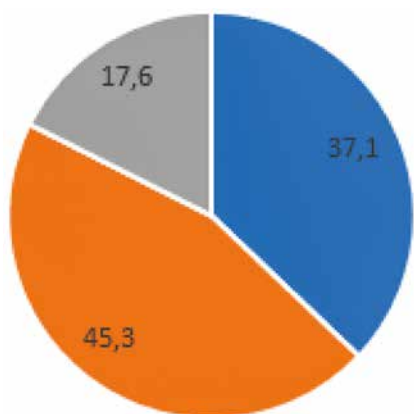
Частота острых и нагрузочных травм коленного сустава в структуре общего травматизма по видам спорта за период с 2013–2023 гг.

Группы видов спорта	Количество острых и нагрузочных травм	Количество острых и нагрузочных травм коленного сустава	Доля травм коленного сустава, %
Сложнокоординационные	117	39	33,3
Игровые	422	135	31,7
Циклические	187	59	31,5
Спортивные единоборства	316	87	27,4
Силовые	32	9	26,5
Многоборья	16	3	17,8
Другие виды	32	2	6,1
ИТОГО	1122	334	29,7

Таблица 3

Структура травм и заболеваний коленного сустава за период с 2013–2023 гг. у спортсменов, участвующих в исследовании

Нозология	Частота встречаемости, %
Артрит/бурсит/синовиит коленного сустава	27,3
Повреждение внутренней/наружной боковых связок коленного сустава	19,2
Частичный разрыв внутреннего мениска	13,0
Частичный/полный разрыв ПКС	10,9
Тендинит собственной связки надколенника	10,6
Ушиб коленного сустава	8,2
Частичное повреждение наружного мениска	3,4
Тендинит внутренней/наружной боковых связок	1,4
Вывих надколенника	1,3
Гемартроз коленного сустава	1,3
Частичное повреждение собственной связки надколенника	1,1
Перелом надколенника	0,8
Задняя крестообразная связка полный /частичный разрыв	0,8
Перелом наружного мыщелка большеберцовой кости	0,5



■ 18-22 года ■ 23-30 лет ■ старше 30 лет

Рисунок 2. Распределение травм и заболеваний коленного сустава за 2013–2023 годы по возрасту

травмам мы относим повреждение, а также комплекс биохимических и биомеханических нарушений, развивающихся непосредственно в момент воздействия травмирующего фактора или в течение 3 дней (достаточно условно) после него; состояние, которое наступило вследствие определенного обстоятельства и привело к быстрой потере возможности выполнять спортивную деятельность.

В дальнейшем острые травматические случаи можно разделить в зависимости от причины их появления:

- травматические повреждения, которые определяют как состояния, вызванные разовым внешним перемещением энергии (например, перелом кости, полученный из-за падения, или разрыв связки как результат контакта с препятствием);
- травмы, полученные от перегрузки (нагрузочные травмы) – это состояние, при котором нельзя определить конкретный случай передачи энергии. Множественные накопившиеся случаи могут быть причиной таких травм.

Нагрузочные травмы (постепенно наступающий травматический случай) относятся к состоянию, которое проявляется в течение периода времени, а также когда наблюдается значительный рост интенсивности проявления расстройства или неспособности при невозможности идентифицировать единичное событие или причину, вызвавших его. Например,

синдром перетренировки и травмы, вызванные перегрузками. К ним относятся: тендиоз, тендинит, артрит, синовиит, бурсит и другие.

В настоящем исследовании частота встречаемости нагрузочных травм и заболеваний коленного сустава составили 63,2 %, острых травм – 36,8 %.

В таблице 3 приведены данные о структуре травм и заболеваний коленного сустава у спортсменов, участвующих в исследовании.

Проведя предварительный анализ причин, приводящих к травмам и операциям на коленном суставе у спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации с необходимостью проведения реабилитационных мероприятий в специализированных центрах государственной системы здравоохранения, учтенных в системе МИАС за последние 10 лет можно сделать вывод, что максимальное количество травм встречается в игровых видах спорта из-за их массовости и популярности.

Наиболее частая патология, встречающаяся в коленном суставе – это нагрузочные травмы. Это является не только спортивной, но и социальной проблемой, так как эти повреждения часто носят хронический характер и при дальнейшем прогрессировании могут приводить к уходу из спорта, инвалидизации пациентов, ухудшению их адаптации в обществе после окончания спортивной карьеры. В связи с этим необходимо направлять усилия для профилактики этих повреждений: формировать нагрузочный режим в соответствии с уровнем адаптации; контролировать соблюдение норм и правил проведения тренировок и соревнований; следить за своевременным обновлением материально-технической базы, соответствием экипировки спортсменов предлагаемой нагрузке и условиям среды; своевременно проводить восстановительные мероприятия, а также своевременную диагностику и полноценное лечение острых травм коленного сустава, для недопущения их перехода в хронические.

Лечение травм колена должно основываться на оценке тяжести симптомов, сроков получения травм и конкретной патологии. Несмотря на то, что усилия врачей и инструкторов ЛФК направлены на то, чтобы вернуть спортсменов в строй как можно скорее, сам спортсмен, тренер и врач команды принимают решение относительно возвращения к тренировкам и выступлениям на соревнованиях.

Кроме того, очень важна профилактика травматизма, она может быть достигнута путем контроля внутренних и внешних факторов. Надлежащая спортивная подготовка, разминка на тренировке и перед соревнованиями, соответствующая спортивная экипировка, правильная заминка и достаточное восстановление после физических нагрузок имеют жизненно важное значение. Также важны правильное питание, питьевой режим, отдых и психологическое состояние. Внутренними факторами риска являются пол, возраст игрока, врожденные особенности (нестабильность суставов), проблемы с координацией, недостаточный уровень специальной и общей физической подготовки, усталость, отсутствие восстановления, предыдущие травмы, недостаточная посттравматическая реабилитация и психологический стресс. Внешними факторами риска являются избыточная интенсивность тренировок, состояние спортивных сооружений, качество оборудования, вид спорта (контактный/бесконтактный, высокая/низкая скорость), время воздействия травмирующего фактора, уровень конкуренции и другое. Психологические факторы также все чаще признаются важными факторами спортивных результатов, предотвращения травм и реабилитации.

Выводы

Таким образом, в рамках текущего этапа научно-исследовательской работы был проведен анализ причин, приводящих к травмам и операциям на коленном суставе у спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации с необходимостью проведения реабилитационных мероприятий в специализированных центрах государственной системы здравоохранения, учтенных в системе МИАС за последние 10 лет.

В последующем планируется проведение сравнительного анализа методических подходов к реабилитации высококвалифицированных спортсменов и лиц, не занимающихся спортом, с учетом тактики, интенсивности и сроков реабилитационно-восстановительных программ.

Список литературы / References

1. Котельникова Г.П. Травматология: национальное руководство / под ред. Г.П. Котельниковой, С.П. Миронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 808 с. – (Серия «Национальные руководства»). Kotelnikova G. P. Traumatology: national guidelines / edited by G. P. Kotelnikova, S. P. Mironov. – M.: GEOTAR-Media, 2008. – 808 p. – (Series «National Guidelines»). (In Russ.).
2. Рёнстрём Ф.Х. (ред.) Спортивные травмы. Клиническая практика предупреждения и лечения. Монография. – К.: Олимпийская литература, 2003. – 470 с. Rönström F. H. (ed.) Sports injuries. Clinical practice of prevention and treatment. Monograph. – K.: Olympic literature, 2003. – 470 p. (In Russ.).
3. Шапошников Ю.Г. Травматология и ортопедия / Руководство для врачей: в 3 томах. Т. 1. Под ред. Ю.Г. Шапошникова. – М.: Медицина, 1997. – 656 с. Shaposhnikov Yu. G. Traumatology and orthopedics / Handbook for doctors: in 3 volumes. V. 1. Ed. by Yu. G. Shaposhnikov. – M.: Medicine, 1997. – 656 p. (In Russ.).
4. Ясюкевич А.С., Пучко А.А., Гулевич Н.П., Маслов О.В. Анализ уровня и структуры травм коленного сустава в различных видах спорта. Прикладная спортивная наука. 2019; 1(9): 65–75. Yasyukevich A. S., Puchko A. A., Gulevich N. P., Maslov O. V. Analysis of the level and structure of knee joint injuries in various sports. Applied Sports Science. 2019; 1(9): 65–75. (In Russ.).
5. Brophy RH, Smith MV, et al. Knee osteoarthritis is associated with previous meniscus and anterior cruciate ligament surgery among elite college American football athletes. Sports health, 2017; 9 (3), 247–251
6. De Loës M. Medical treatment and costs of sports-related injuries in total population. Int J Sports Med 1990; 11: 66–72
7. Fuller CW Clin J Consensus statement on injury definitions and data collection procedures in studies of football (soccer) injuries. Sport Med. 2006 Mar; 16(2):97–106.
8. Fuller CW Br J Consensus statement on injury definitions and data collection procedures for studies of injuries in rugby union. Sports Med. 2007 May; 41(5):328–31.
9. Inklaar H. Soccer Injuries. I: Incidence and severity. Sports Med 1994; 18: 55–73
10. Junge A. J Br J Injury surveillance in multi-sport events: the International Olympic Committee approach. Sports Med. 2008 Jun; 42(6):413–21.
11. Kujala UM, Taimela S, Antti-Poika I, et al. Acute injuries in soccer, ice hockey, volleyball, basketball, judo, and karate: analysis of national registry data. BMJ 1995; 311: 1465–8
12. Mountjoy M Br J Consensus statement on the methodology of injury and illness surveillance in FINA (aquatic sports). Sports Med. 2016 May; 50(10):590–6. 221
13. Orchard JW, Ranson C, Olivier B, et al. International consensus statement on injury surveillance in cricket: a 2016 update. Br J Sports Med. 2016;50(20):1245–1251.
14. Plum BMB J Consensus statement on epidemiological studies of medical conditions in tennis. April 2009. Sports Med. 2009 Dec; 43(12):893–7.
15. Sandelin J, Santavirta S, Lättiä R, et al. Sport injuries in a large urban population: occurrence and epidemiological aspects. Int J Sports Med 1987; 8: 61–6
16. Schwellnus M Br J Medical encounters (including injury and illness) at mass community-based endurance sports events: an international consensus statement on definitions and methods of data recording and reporting. Sports Med. 2019 Sep; 53(17):1048–1055.
17. Timpka T Br J Injury and illness definitions and data collection procedures for use in epidemiological studies in Athletics (track and field): consensus statement. Sports Med. 2014 Apr; 48(7):483–90.
18. Turner M, Fuller Br J European consensus on epidemiological studies of injuries in the thoroughbred horse racing industry. Sports Med. 2012 Aug; 46(10):704–8.
19. Tammelin TH, Auvinen JP, et al. Musculoskeletal pains in relation to different sport and exercise activities in youth. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2008, 40 (11), 1890
20. Torg JS, Vegso JJ, Sennelt B, et al. The national football head and neck injury registry: 14-year report on cervical quadriplegia, 1971 through 1984. JAMA 1985; 254: 3439–43
21. Van Mechelen W. Aetiology and prevention of running injuries [dissertation]. Amsterdam: Free University of Amsterdam, 1992

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Сведения об авторах

Петрова Виктория Викторовна, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией экспериментальной спортивной медицины ЦСМир. E-mail: stotesto@gmail.com. eLibrary SPIN: 4477–6506. ORCID: 0000-0002-9987-6816

Хан Алексей Викторович, руководитель ЦСМир. E-mail: fmbc.sportcenter@gmail.com. eLibrary SPIN: 7241–3983. ORCID: 0000-0002-4796-7038

Назарян Светлана Евгеньевна, к.псих.н., заведующий отделением спортивной психологии ЦСМир. E-mail: fmbc.sportcenter@gmail.com. eLibrary SPIN-код: 7981–8752. ORCID: 0000-0002-6199–872X

Шулепов Павел Алексеевич, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной спортивной медицины ЦСМир. E-mail: fmbc.sportcenter@gmail.com. eLibrary SPIN-код: 7286–3451. ORCID: 0000-0003-0836–475X

Петров Александр Александрович, инженер лаборатории больших данных и прецизионной восстановительной медицины отдела № 2. E-mail: fmbc.sportcenter@gmail.com. ORCID: 0009-0009-6722-7887

ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России», Москва

Автор для переписки: Петрова Виктория Викторовна. E-mail: stotesto@gmail.com

About authors

Petrova Victoria V., PhD Med, associate professor, head of Laboratory of Experimental Sports Medicine at the Center for Sports Medicine and Rehabilitation. E-mail: stotesto@gmail.com. eLibrary SPIN: 4477–6506. ORCID: 0000-0002-9987-6816

Khan Alexey V., head of the Center for Sports Medicine and Rehabilitation. E-mail: fmbc.sportcenter@gmail.com. eLibrary SPIN: 7241–3983. ORCID: 0000-0002-4796-7038

Nazaryan Svetlana E., PhD Psychological Sci, head of Sports Psychology Dept at the Center for Sports Medicine and Rehabilitation E-mail: fmbc.sportcenter@gmail.com. eLibrary SPIN: 7981–8752. ORCID: 0000-0002-6199–872X

Shulepov Pavel A., senior researcher at Laboratory of Experimental Sports Medicine at the Center for Sports Medicine and Rehabilitation, E-mail: fmbc.sportcenter@gmail.com. eLibrary SPIN-code: 7286–3451. ORCID: 0000-0003-0836–475X

Petrov Alexander A., engineer at Laboratory of Big Data and Precision Restorative Medicine at Dept No. 2. E-mail: fmbc.sportcenter@gmail.com. ORCID: 0009-0009-6722-7887

State Research Center – A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Corresponding author: Petrova Victoria V. E-mail: stotesto@gmail.com

Для цитирования: Петрова В.В., Хан А.В., Назарян С.Е., Шулепов П.А., Петров А.А. Травмы коленного сустава в структуре травматизма у спортсменов высших достижений. Медицинский алфавит. 2024; (25): 98–102. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-98-102>

For citation: Petrova V. V., Khan A. V., Nazaryan S. E., Shulepov P. A., Petrov A. A. Knee joint injuries in the structure of injuries among elite athletes of the highest achievements. Medical alphabet. 2024; (25): 98–102. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-98-102>



Место топических комбинированных многокомпонентных препаратов в терапии осложненных дерматозов (Резолюция совета экспертов)

А. Н. Львов, Л. С. Круглова, Р. М. Загртдинова, Ю. С. Ковалева, М. М. Кохан,
Е. В. Матушевская, О. Ю. Олисова, О. А. Сидоренко, Л. В. Силина, Е. В. Соколовский,
Д. С. Фомина, А. А. Халдин, Н. В. Шперлинг

РЕЗЮМЕ

15 июня 2024 года в Москве проводился совет экспертов на тему: «Место топических комбинированных многокомпонентных препаратов в терапии осложненных дерматозов». Совет стал основой для обсуждения накопившихся клинических и организационных проблем в области применения многокомпонентных препаратов в алгоритмах ведения пациентов с дерматозами сочетанной этиологии, с сопутствующей висцеральной или кожной коморбидностью, влиянием экспозом-факторов на течение стероид-чувствительных, потенциально осложненных заболеваний кожи. В рамках совета обсуждалась целесообразность назначения многокомпонентных препаратов у пациентов с измененным микробиомом кожи на фоне дерматозов с учетом факторов риска присоединения вторичной инфекции. Обсуждены предпосылки для создания современного алгоритма применения и место трехкомпонентного препарата, производимого с применением технологии микронизации, содержащего бетаметазон, гентамицин и клотримазол, в составе комплексной терапии хронических воспалительных зудящих заболеваний кожи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комбинированные многокомпонентные топические препараты, аллергодерматозы, вторично инфицированные дерматозы

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Материалы по продукту были предоставлены компанией АКРИХИН. Все решения по финальному тексту принимали авторы резолюции совета экспертов.

The Place of Topical Combined Multicomponent Drugs in the Therapy of Complicated Dermatoses (Resolution of the Expert Council)

A. N. Lvov, L. S. Kruglova, R. M. Zagrtdinova, Yu. S. Kovaleva, M. M. Kokhan,
E. V. Matushevskaya, O. Yu. Olisova, O. A. Sidorenko, L. V. Silina, E. V. Sokolovsky,
D. S. Fomina, A. A. Khaldin, N. V. Shperling

SUMMARY

On June 15, 2024, an expert council was held in Moscow on the topic: «The Place of Topical Combined Multicomponent Drugs in the Treatment of Complicated Dermatoses.» The council became the basis for discussing the accumulated clinical and organizational problems in the field of using multicomponent drugs in algorithms for managing patients with dermatoses of combined etiology, with concomitant visceral or cutaneous comorbidity, the influence of exposome factors on the course of steroid-sensitive, potentially complicated skin diseases. The council discussed the feasibility of prescribing multicomponent drugs in patients with altered skin microbiome against the background of dermatoses, taking into account the risk factors for the addition of a secondary infection. The prerequisites for creating a modern algorithm for the use and the place of a three-component drug produced using micronization technology, containing betamethasone, gentamicin and clotrimazole, as part of the complex therapy of chronic inflammatory itchy skin diseases were discussed.

KEYWORDS: combined multicomponent topical preparations, allergic dermatoses, secondary infected dermatoses

CONFLICT OF INTEREST. The product materials were provided by AKRIKHIN. All decisions on the final text were made by the authors of the resolution of the expert council.

15 июня 2024 года в Москве проводился совет экспертов на тему: «Место топических комбинированных многокомпонентных препаратов в терапии осложненных дерматозов». Совет стал основой для обсуждения накопившихся клинических и организационных проблем в области применения многокомпонентных препаратов в алгоритмах ведения пациентов с дерматозами сочетанной этиологии, с сопутствующей висцеральной или кожной коморбидностью, влиянием экспозом-факторов на течение стероид-чувствительных, потенциально осложненных заболеваний кожи. В рамках совета обсуждалась целесообразность назначения многокомпонентных препаратов у пациентов с измененным микробиомом кожи на фоне дерматозов с учетом факторов риска присоединения вторичной инфекции.

Обсуждены предпосылки для создания современного алгоритма применения и место трехкомпонентного препарата, производимого с применением технологии

микронизации, содержащего бетаметазон, гентамицин и клотримазол, в составе комплексной терапии хронических воспалительных зудящих заболеваний кожи.

Целями совета являлось обсуждение следующих вопросов

1. Краткий клинико-эпидемиологический анализ аллергодерматозов в структуре общей кожной патологии.
2. Уточнение характеристик атопического дерматита в контексте его патофизиологии, состояния микробиома кожи, клинических терапевтических и организационных аспектов междисциплинарного взаимодействия
3. Вопросы сложности лечения интертригинозных поражений при различных дерматозах в практике дерматолога с определением оптимальных подходов к терапии.
4. Обсуждение клинических особенностей и гетерогенности проявлений при микробной экземе.

5. Выделение кожного зуда как ключевого симптома и условия при грибково – бактериальной контаминации у больных хроническими дерматозами; увеличение «бремени заболевания».
6. Проблема фармако- и биоэквивалентности наружных комбинированных препаратов.
7. Вопросы фармакологических характеристик наружных комбинированных препаратов, в том числе антибиотико- и противогрибковой резистентности. Пути разработки и совершенствования составов наружных средств. Роль основы лекарственной формы.
8. Алгоритмы применения комбинированных препаратов на основе ГКС, их место в клинических рекомендациях. Результаты клинических исследований.
9. Разбор клинических примеров осложненных аллергодерматозов у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, травматические повреждения, варикозная болезнь и др.). Анализ актуальности комбинации «бетаметазон+гентамицин+клотримазол» в аспекте накопленного практического опыта.
10. Рекомендуемая терапия обострений и профилактика осложненных аллергодерматозов в контексте коморбидных взаимосвязей.

Преамбула

В заседании приняли участие эксперты в области дерматовенерологии, косметологии, аллергологии и иммунологии, клинической фармакологии. Эксперты комплексно рассмотрели вопросы применения многокомпонентных препаратов у различных групп пациентов с дерматозами, имеющими предпосылки для контаминации вторичной бактериальной и грибковой инфекции, а также клинически значимые коморбидности (сахарный диабет, ожирение, травматические повреждения, варикозная болезнь и др.), выработали единые рекомендации о принципах ведения таких пациентов в клинической практике. Были даны предложения о дальнейших научно-образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей по проблеме применения многокомпонентных препаратов в дерматологической практике, перспективах разработки комбинаций наружных препаратов, применяемых в дерматологии, возможной актуализации действующих клинических рекомендаций.

Констатирующая часть

За последние годы установлен существенный рост числа пациентов с хроническими воспалительными дерматозами, осложненными вторичной инфекцией. Это происходит на фоне часто выявляемой висцеральной патологии в виде различных – зачастую некомпенсированных – эндокринопатий, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых и трофических расстройств, нервно-психической дезадаптации и др., а также ятрогенного неблагоприятного влияния на антимикробную резистентность применяемых в дерматологии системных и топических глюкокортикостероидов, иммуносуппрессирующих препаратов, цитостатиков. Для накопления этих заболеваний имеет значение экспонента возраста [1].

Актуальность изучения коморбидной патологии при заболеваниях кожи обусловлена значительным числом межорганных взаимосвязей в организме человека, может быть генетически детерминирована или обусловлена другими факторами риска [2]. Коморбидные дерматозы весьма распространены и выступают в качестве дермадромов – неких маркеров соматического неблагополучия организма. Их развитие и степень ответа на терапию напрямую коррелируют с динамикой сопутствующего соматического заболевания, причем течение практически всех таких заболеваний кожи утяжеляется при наличии соматической патологии. Выделяют состояния, часто сочетающиеся друг с другом; есть ряд дерматозов, сосуществование которых выявляется достаточно редко [3].

Наиболее часто такие сочетания разных нозологических форм у одного пациента встречаются в старшей возрастной группе и приобретают все большую актуальность, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и нарастанием доли сосудистых и метаболических заболеваний в структуре общей заболеваемости [2]. Так, частота сочетанной патологии у лиц молодого возраста составляет почти 70%, в то время как у лиц старшей возрастной группы достигает 90–98% [4, 5]. Воздействие на основное кожное состояние сопутствующих соматических заболеваний характеризуется развитием «синдрома взаимного отягощения», что определяет когорту «трудных пациентов» [6, 7]. Лечение таких больных представляет сложную задачу, тем более что нередко препараты, применяемые при одном заболевании, могут вызывать ухудшение другого [8, 9].

Кроме того, в течение последнего десятилетия в практике отмечается увеличение количества больных, страдающих одновременно несколькими кожными заболеваниями [10–12]. Эти эпидемиологические волны предопределяет пропедевтическая триада факторов: взаимосвязь нарушения функций организма больного человека, эволюции свойств микроорганизмов, а также изменения факторов окружающей среды, приводящие, в частности, к снижению защитных свойств кожного барьера и повышению проницаемости кожи для раздражающих агентов, грибов, бактерий и вирусов [13].

Наружные лекарственные препараты являются неотъемлемым компонентом как этиопатогенетического, так и аддитивного (симптоматического) лечения таких процессов, причем сегодня ощутимые преимущества получают комбинированные препараты, назначаемые с учетом комплексной этиологии ряда дерматозов, характера патологического кожного процесса и его инфекционных осложнений бактериального и/или микотического характера [14]. Кроме того, зачастую в условиях амбулаторного приема выбор в пользу данной группы препаратов осуществляется врачом эмпирически, что является правильной тактикой при ведении больных со стероидчувствительными дерматозами различных локализаций, предположительно контаминированных вторичной инфекцией [15].

Следует отметить, что стоимость лечения несколькими отдельными препаратами (антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным) почти всегда будет выше, чем при использовании комбинированного средства. Кроме того, необходимость применения нескольких препаратов негативно отражается на комплаентности пациентов, что приводит к снижению эффективности лечения,

увеличению его продолжительности, расхода препаратов и продолжительности пребывания на койке, если речь идет о стационарном лечении [16, 17].

Рассмотрев в качестве наиболее распространенной модели atopический дерматит, эксперты констатируют, что это распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, часто ассоциированное с другими проявлениями атопии в рамках «атопического марша» (бронхиальная астма, аллергический риносинусит, конъюнктивит, алиментарные проявления аллергии). В основе патогенеза atopического дерматита лежит сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью, нарушением функции эпидермального барьера, дисбалансом системы врожденного/адаптивного иммунитета и нарушениями в микробиоме кожи. Ключевое значение в клинической картине имеет кожный зуд, дезадаптирующий, с одной стороны, больных в психосоциальном плане, снижая качество их жизни, а с другой стороны – формирующий предпосылки для развития микробных и грибковых осложнений. При этом при atopическом дерматите экзacerbация кожного процесса напрямую связана с потерей микробного баланса и преобладанием определенного вида условно-патогенных микроорганизмов, чаще всего *Staphylococcus aureus* (при существенной роли, однако, контаминации низковирулентными условно-патогенными стрептококками, а также малассециями и кандиды). Микробиом выполняет целый ряд функций, прежде всего это регуляция собственного состава микробиоты кожи, за счет поддержания комменсалов и элиминации патогенов. Показано, что высокой обсемененности кожи микроорганизмами способствуют особенности структуры и функции эпидермального барьера при хронических дерматозах: увеличение трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), изменения кислотно-щелочных показателей (и, как следствие, функции) водно-липидной мантии, нарушение десквамации и другие факторы. Показано, что стафилококки продуцируют протеиназы, которые могут разрушать корнеодесмосомы. Кроме того, *S. aureus* секретирует сфингозиндеацилазу и глицерофосфолипиды, которые могут влиять на формирование липидных пластов в эпидермисе [18]. В результате этого микроорганизмы, проникшие в кожу, вызывают сначала активацию иммунной системы, а затем и ее перегрузку, приводящую к дисбалансу механизмов регуляции иммунного ответа и развитию неконтролируемых иммунных реакций. Экзотоксины разрушают клеточные мембраны, высвобождая входящие в ее состав фосфолипиды, арахидоновую и другие полиненасыщенные жирные кислоты, из которых при участии макрофагов и других клеток иммунной системы начинается бурный синтез простагландинов (простагландиновый каскад) и лейкотриенов. Последние играют важную роль в разворачивании аллергических реакций, специфического воспаления, сопровождающегося разрушением клеточных и молекулярных связей с образованием свободных радикалов и гидропероксидов жирных кислот. Формирующийся «порочный круг», называемый окислительным стрессом, приводит к повреждению клеток эпидермиса и развитию хронического воспаления в более глубоких слоях кожи [18, 19].

Таким образом, микробиом может рассматриваться и как составляющая архитектоники кожи, и как серьезная функциональная отдельная система, модифицируемая в течение жизни человека от рождения до инволюции, под влияни-

ем внешних, внутренних факторов и терапии; последняя должна быть рационализирована с учетом этих факторов.

В этом плане для практикующих врачей интересен комбинированный трехкомпонентный отечественный препарат российского производства Акридерм ГК. Он выпускается в виде крема и мази, содержит в своем составе бетаметазона дипропионат, гентамицина сульфат и клотримазол. Бетаметазон оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное и противоэдематозное действие, гентамицин – антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, который оказывает бактерицидное действие в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе резистентных к другим антибиотикам, клотримазол имеет выраженное противогрибковое действие, предупреждает активизацию грибковой флоры на фоне действия гентамицина. Акридерм ГК содержит микронизированную форму бетаметазона дипропионата («сильный» ТГКС III класса), что повышает важнейшее свойство лекарственного вещества – биодоступность. Благодаря микронизации бетаметазон дипропионат легче и быстрее проникает к очагу воспаления, показывая при этом высокий профиль безопасности.

Имеется многолетний успешный клинический опыт применения препарата Акридерм ГК (крем, мазь), отличающегося сбалансированной комбинацией средне-сильного наружного кортикостероида (бетаметазона), эффективного противогрибкового средства (клотримазола) и антибиотика широкого спектра (гентамицина); в открытом доступе опубликованы данные клинических исследований, в том числе по вопросам био- и фармакоэквивалентности (приняты во внимание Советом Экспертов).

Зарегистрированным показанием к применению Акридерма ГК являются дерматозы, поддающиеся глюкокортикостероидной терапии, особенно при осложнении вторичной бактериальной и/или грибковой инфекцией. Сюда могут быть отнесены, прежде всего, atopический дерматит, ограниченный нейродермит (простой хронический лишай); разновидности простого и аллергического контактного дерматита (особенно осложненные вторичным инфицированием); экзема во всех своих проявлениях; различные варианты дерматомикозов (дерматофитии, кандидоз, разноцветный лишай), особенно при локализации в паховой области и крупных складках кожи [20].

Акридерм ГК широко используется в качестве препарата выбора при лечении как дерматозов, осложненных бактериальной и микотической инфекцией (микробная экзема, atopический дерматит и другие зудящие дерматозы, осложненные вторичной пиодермией, заеды, хейлит, экзема наружного слухового прохода, наружный отит и др.), так и собственно кожных инфекций – пиодермий и микозов, протекающих с явлениями экзематизации (грибковые поражения кожных складок, кандидозные опрелости, микозы и микробные поражения стоп, кистей, баланит, баланопостит грибковой или смешанной природы и др.) [21]. Особенно хочется отметить высокую эффективность данной комбинации (бетаметазон+клотримазол+гентамицин) в комплексной терапии трофических язв нижних конечностей, протекающих с явлениями паратравматической экземы, на фоне сенсibilизации микробными и/или грибковыми компонентами [22].

Успешно применение Акридерма ГК при ряде дерматозов у больных с сахарным диабетом (экзема, псориаз, интертриго, фолликулит и др.) [21]. Применение Акридерма ГК в виде крема при интертригинозных дерматозах имеет ряд существенных преимуществ перед другими многокомпонентными препаратами, не только в связи с составом и свойствами оригинальной основы препарата, но и вследствие хорошего профиля безопасности, что позволяет проводить терапию у категорий пациентов с сопутствующей соматической патологией, достаточную для адекватного контроля за данной группой заболеваний.

При всех вышеуказанных дерматозах целесообразно использовать плавный режим дозирования препарата, назначая его аппликации 1–2 раза в сутки в зависимости от интенсивности кожного поражения. При выборе лекарственной формы и места нанесения следует руководствоваться общими принципами терапии экзематозного процесса, а также возможностью безопасного нанесения препарата на шею, кожные складки и область наружных гениталий у взрослых в силу сбалансированности его состава, эмолиентных свойств основы и использования технологии микронизации, повышающей биодоступность бетаметазона. В большинстве наблюдений положительная динамика отмечается уже на 3–5 день применения этого комбинированного препарата, хотя своего пика общая клиническая эффективность достигает после двухнедельного курса терапии.

Обсуждение

При ведении больных хроническими воспалительными дерматозами, осложненными вторичной инфекцией, важнейшее значение имеют наружно применяемые комбинированные препараты, назначаемые с учетом этиологии дерматозов, характера патологического кожного процесса, выраженности воспаления и его инфекционных осложнений бактериального и/или микотического характера.

В ходе обсуждения участники Совета выявили накопившиеся проблемы в области организации медицинской помощи пациентам с хроническими осложненными дерматозами:

- действующие клинические рекомендации, стандарты по оказанию медицинской помощи по нозологиям четко регламентируют алгоритм оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля, однако не учитывают наличия сопутствующей патологии, что вызывает трудности в ведении пациентов с осложненными дерматозами и коморбидными соматическими заболеваниями;
- существует необходимость разработки более четких клинических и диагностических критериев «осложненности» дерматоза, при котором многокомпонентные препараты могут рассматриваться в качестве «первой линии» терапии;
- имеется потребность в алгоритмизации применения многокомпонентных препаратов с определением последовательности применения средств в зависимости от потенциального класса содержащихся в них стероидов;
- необходимо ориентироваться на определенные профили пациентов, с учетом как особенностей самого пациента (прежде всего, сочетания сопутствующих заболеваний, влияющих на выбор терапии), так и особенностей

применения лекарственных препаратов в разных возрастных группах, нуждающихся преимущественно в наружных многокомпонентных препаратах (и, соответственно, разработать эталоны таких «профилей»);

- несмотря на распространенность данных заболеваний и продолжительный опыт применения многокомпонентных препаратов, остается открытым вопрос о целесообразности длительности их курса, контрольных точек оценки эффективности (или неэффективности), перехода с одного препарата на другой, что требует выработки единых подходов к тактике ведения таких пациентов;
- необходимо создание четкого алгоритма дифференцированного диагностического подхода с использованием принципа назначения сочетания «бетаметазон+гентамицин+клотримазол» с эмпирической целью (*ex juvantibus* – диагноз, основанный на оценке результатов проведенного лечения)
- требуется совершенствование регламентирующих документов и клинических рекомендаций по определению критериев назначения и алгоритму применения многокомпонентных препаратов.

Оценивая многокомпонентный препарат Акридерм ГК, эксперты высказались о научной обоснованности и высоком потенциале эффективности и безопасности применения данного препарата в качестве стратегии лечения дерматозов сочетанной этиологии, в том числе у полиморбидных пациентов.

Эксперты пришли к следующим выводам

1. Главенствующим критерием назначения многокомпонентных препаратов является наличие симптомов осложненного инфекцией кожного воспалительного процесса с учетом локализации (крупные и мелкие кожные складки, пораженные участки гладкой кожи);
2. Клинические признаки «осложненности» кожного процесса: зуд, наличие расчесов, эритема, гнойничковые элементы, гнойные и смешанные корки, выраженное воспаление, инфильтрация и лихенизация в очагах, трещины, мацерация кожи;
3. Наличие у пациентов с хроническими дерматозами и сопутствующей соматической патологией и/или прием иммуносупрессивной терапии является основанием для фармакотерапии наружным многокомпонентным препаратом при наличии клинических признаков развития осложнений;
4. Схема «step-down» терапии приемлема и применима не только для монокомпонентных кортикостероидных наружных препаратов, но и для многокомпонентных наружных препаратов, при условии старта с комбинации «бетаметазон+гентамицин+клотримазол» (за ориентир следует принимать вазоконстрикторный потенциал стероида в многокомпонентном препарате);
5. При монотерапии многокомпонентным препаратом предпочтительна ежедневная схема применения. Профилактическая схема применения (несколько раз в неделю с пропусками дней) патогенетически и клинически не обоснована и противопоказана, прежде всего, в связи с рисками развития антибиотико- и антимикотикорезистентных штаммов микроорганизмов;

6. С учетом высоких рисков травматизации кожи, инфицирования, измененного кожного барьера и наличия полиморбидной патологии – в пожилом возрасте многокомпонентные препараты имеют преимущество перед монокомпонентными;
7. Регенерирующим, репарирующим и эмолиентным действием обладает также основа препарата, что необходимо учитывать при подборе комплекса терапии с учетом клинической формы дерматоза и его стадии, степени тяжести кожного процесса;
8. Требуется дальнейшее изучение влияния многокомпонентных препаратов не только на активные бактериальные и грибковые патогены, но и на структуру микробиома в целом;
9. Для стандартизации эмпирической терапии «ex juvantibus» необходимо определение четкого круга клинических признаков или предполагаемых диагнозов с высоким риском инфицирования или осложнения, или инфекционных заболеваний, протекающих с экзематизацией (целесообразно детальное обсуждение данного раздела тематики на последующих экспертных советах);
10. Необходимы дополнительные аналитические обзоры /эпидемиологические исследования, фармакоэкономический анализ, для определения реальной потребности в лекарственном обеспечении Акридерм ГК, его дальнейших клинических и маркетинговых преимуществ (в том числе, в условиях растущей потребности в замещении импорта).

Список литературы / References

1. Foroutan F., Guyatt G., Zuk V., et al. GRADE recommendation 28: Using GRADE to assess the evidence for prognostic factors: certainty of assessment in identifying groups of patients with different absolute risks. *J Clin Epidemiol*, 121 (2020), pp. 62–70.
2. Жильцова Е.Е., Политов С.А., Баконевская О.В. Клинические особенности и тактика терапии коморбидных дерматозов. Медицинский совет. – 2022. – 16 (13), 54–58. Zhiltsova E.E., Politov S.A., Bakonetskaya O.V. Clinical features and tactics of therapy of comorbid dermatoses. *Medical Council*. – 2022. – 16 (13), 54–58. (In Russ.).
3. Conic R.Z., Miller R., Piliang M., Bergfeld W., Mesinkovska N.A. Comorbidities in patients with alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017. Volume 76, Issue 4, P. 755–757. ISSN0190-9622
4. Davis DM, Drucker AM, Alhanan A, Berkovich L, Cohen DE, Darr JM, Eichenfield LF, Fraser-Green L, Paller AS, Silverberg JI, Singh AN, Sidbury RR. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of Comorbidities Associated with Atopic Dermatitis in Adults. *J Am Acad Dermatol*. June 2022; 86(6):1335–1336.e18. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.01.009.
5. Andersen Y.M.F., Egeberg A., Gislason G.H., Skov L., Thyssen J.P. Burden of respiratory comorbidities in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*, 177 (2017), pp. e145–e146.
6. Pander K, Ghamrawi RI, Heron SE, Feldman SR. Controversial cardiovascular and hematologic comorbidities in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2022 May; 314(4):317–324. DOI: 10.1007/s00403-021-02240-7
7. Silverberg J., Garg N., Paller A., Fishbein A., Zee P. Sleep Disturbances in Adults with Eczema Are Associated with Impaired Overall Health: A US Population-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology* (2015) 135, 56–66; doi:10.1038/jid.2014.325
8. Qureshi A, Friedman A. Comorbidities in Dermatology: What's Real and What's Not. *Dermatol Clin* 37 (2019) 65–71.
9. Тиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Нестеренко И.А. Коморбидная патология: взаимоотношение и трудности терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022; 21(5):599–605. Tish M.M., Kuznetsova T.G., Naatyj Zh. Yu., Nesterenko I.A. Comorbid pathology: mutual aggravation and difficulties of therapy. *Clinical dermatology and venereology*. 2022; 21(5):599–605. (In Russ.).
10. Hanifin JM, Reed ML, Eczema P et al. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis*. 2007. – 18:82–91.
11. Andersen Y., Egeberg A., Gislason G., Skov L., Tissen A. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 76 (2017), p. 274–280.
12. Zhang A., Silverberg J. Association of atopic dermatitis with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 72 (2015), p.606–616.
13. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева А.А., Амбарчян Э.Т., Артемьева С.И., Аршинский М.И., Астафьева Н.Г., Вишнева Е.А., Волнухин В.А., Данильчева И.Б., Елисютин О.Г., Епишев Р.В., Жестков А.В., Жилова М.Б., Жукова О.В., Заславский Д.В., Знаменская Л.Ф., Карамова А.Э. и др. Атопический дерматит. Российский алергологический журнал. 2021. Т. 18. № 3. С. 44–92. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaifov R.M., Ilyina N.I., Alekseeva A.A., Ambarchyan E.T., Artemyeva S.I., Arshinsky M.I., Astafyeva N.G., Vishneva E.A., Volnukhin V.A., Danilycheva I.V., Elisyutina O.G., Epishov R.V., Zhestkov A.V., Zhilova M.B., Zhukova O.V., Zaslavsky D.V., Znamenskaya L.F., Karamova A.E. and others. Atopic dermatitis. *Russian allergological journal*. 2021. T. 18. No. 3. P. 44–92. (In Russ.).
14. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Кашеева Я.В., Летаева О.В., Кукин И.А., Стукова Е.И. Инновационное комбинированное наружное средство в терапии осложненных дерматозов: опыт использования. *Лечащий врач*. – 2019. – (5), 38. Kungurov N.V., Kokhan M.M., Keniksfest Yu.V., Kashcheyeva Ya.V., Letayeva O.V., Kuklin I.A., Stukova E.I. Innovative combined external agent in the therapy of complicated dermatoses: experience of use. *Attending physician*. – 2019. – (5), 38. (In Russ.).
15. Львов А.Н. Пропедевтические основы комбинированной наружной терапии при дерматозах сочетанной этиологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016; 15(1):78–84. Lvov A.N. Propedeutic principles of combined external therapy for dermatoses of combined etiology. *Clinical dermatology and venereology*. 2016; 15(1):78–84. (In Russ.).
16. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я., Мигачева Н.Б., Хакимова Р.Ф., Чебуркин А.А., Куропатникова Е.А., Лян Н.А., Максимова А.В., Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей – обновление 2019 (Краткая версия) Часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020. № 1 (60). С. 4–25. Smolkin Yu.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A., Kruglova L.S., Kudryavtseva A.V., Meshkova R.Ya., Migacheva N.B., Khakimova R.F., Cheburkin A.A., Kuropatnikova E.A., Lyan N.A., Maksimova A.V., Masalsky S.S., Smolkina O.Yu. ADAIR Consensus Document: Atopic Dermatitis in Children – Update 2019 (Short Version) Part 1. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020. No. 1 (60). pp. 4–25. (In Russ.).
17. Общая характеристика лекарственного препарата Акридерм ГК. Соответствует Экспертному отчету от 21.11.2023 № 24451 (последовательность 0005) General characteristics of the drug Akriderm GK. Corresponds to Expert Report dated 21.11.2023 No. 24451 (sequence 0005) (In Russ.).
18. Miedzobrodzki J., Kaszycki P., Bialecka A. et al. Proteolytic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the colonized skin of patients with acute-phase atopic dermatitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:269–276.
19. Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии. *Consilium Medicum* (приложение «Дерматология») 2010; 4: 6–11. Kotrekhova L.P. Diagnostics and rational therapy of dermatoses of combined etiology. *Consilium Medicum* (supplement «Dermatology») 2010; 4: 6–11. (In Russ.).
20. Хлебникова А.Н., Марычева Н.В. Особенности наружной терапии патологии кожи у больных сахарным диабетом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2011; 6:49–55. Khlebnikova A.N., Marycheva N.V. Features of external therapy of skin pathology in patients with diabetes mellitus. *Clinical dermatology and venereology*. 2011; 6: 49–55. (In Russ.).
21. Хординова С.А. Эффективность и переносимость розничных форм Акридерма ГК в ежедневной практике дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016; 15(5):55–61. Khordikova S.A. Efficiency and tolerability of various forms of Akriderm GK in the daily practice of a dermatovenerologist. *Clinical dermatology and venereology*. 2016; 15(5): 55–61. (In Russ.).
22. Лысенко О.В., Лукьяничкова Л.В., Подшивалова Т.В. Применение тилорона при лечении микробной экземы на фоне трофических язв. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010; 8(2):85–89. Lysenko O.V., Lukiyanichikova L.V., Podshivalova T.V. Use of tilorone in the treatment of microbial eczema associated with trophic ulcers. *Clinical dermatology and venereology*. 2010; 8(2):85–89. (In Russ.).

Статья поступила / Received 21.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 26.10.2024

Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Список участников

- Загрядина Р.М.** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск.
- Ковалева Ю.С.** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул
- Кохан М.М.** – д.м.н., профессор, заведующая научным клиническим отделом дерматологии, ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург.
- Круглова Л.С.** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва.
- Львов А.Н.** – д.м.н., профессор, руководитель отдела аспирантуры и ординатуры, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ; главный научный сотрудник МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва.
- Матушевская Е.В.** – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО ИГК ФМБА России, Москва.
- Олисова О.Ю.** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, директор клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, Москва.
- Сидоренко О.А.** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней Ростовского ГМУ, Ростов-на-Дону.
- Силина Л.В.** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск
- Соколовский Е.В.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им.акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург.
- Фомина Д.С.** – к.м.н., доцент, руководитель Московского научно-практического центра алергологии и иммунологии ГБУЗ «ГБ 52 ДЗМ», главный внештатный алерголог-иммунолог ДЗМ, доцент кафедры клинической иммунологии и алергологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва
- Халдин А.А.** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва
- Шперлинг Н.В.** – д.м.н., профессор кафедры клинической медицины Университета «Ревиз», врач-дерматовенеролог, г. Санкт-Петербург

Для цитирования: Львов А.Н., Круглова Л.С., Загрядина Р.М., Ковалева Ю.С., Кохан М.М., Матушевская Е.В., Олисова О.Ю., Сидоренко О.А., Силина Л.В., Соколовский Е.В., Фомина Д.С., Халдин А.А., Шперлинг Н.В. Место топических комбинированных многокомпонентных препаратов в терапии осложненных дерматозов (Резолюция совета экспертов). *Медицинский алфавит*. 2024; (25): 103–107. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-103-107>

For citation: Lvov A.N., Kruglova L.S., Zagryadina R.M., Kovaleva Yu. S., Kokhan M.M., Matushevskaya E.V., Olsiova O. Yu., Sidorenko O.A., Silina L.V., Sokolovsky E.V., Fomina D.S., Khalidin A.A., Shperling N.V. The Place of Topical Combined Multifunctional Drugs in the Therapy of Complicated Dermatoses (Resolution of the Expert Council). *Medical alphabet*. 2024; (25): 103–107. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-25-103-107>

