

ADTI

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

INV №

14/3

ISSN 2073-4034 (Print)
ISSN 2414-9128 (Online)

34

МЕЛАНОМА КОЖИ, ВЫЯВЛЕННАЯ
В ПРОЦЕССЕ ДИНАМИЧЕСКОГО
НАБЛЮДЕНИЯ: ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАИ ИЗ
ПРАКТИКИ

Malignant melanoma detected
during follow-up: literature review
and cases report

63

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
В КОРРЕКЦИИ НЕОПУХОЛЕВЫХ
МЕЛАНИНОВЫХ
ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЙ

New potentials for the correction
of non-neoplastic melanin
hyperpigmentation

102

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ
ПАЦИЕНТОВ
С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Management of gerontological
patients with dermatological
diseases



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ДЕРМАТОЛОГИЯ / АЛЛЕРГОЛОГИЯ



14

2021
ТОМ 28

ОТКРЫТА ПОДПИСКА

на 2022 год на журналы издательского дома «Бионика Медиа».



Вы можете узнать подробности и оформить подписку

на сайте:

или по телефону :



+7 (495) 786-25-41



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 28 №14 2021

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ОБЗОРЫ

- 10 Сидоренко Е.Е., Львов А.Н.** Современные тенденции в исследовании патогенеза акне
- 15 Ладыгина Д.О., Железнякова А.В., Круглова Л.С.** Поражения кожи при заболеваниях эндокринной системы

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 22 Круглова Л.С., Переверзина Н.О.** Эффективность раннего назначения блокаторов интерлейкина-17 в терапии аксиальных поражений при псориазическом артрите
- 27 Яковлев А.Б., Голанова О.А., Муса М.К., Мысина С.В., Жолинская Ю.Ю.** Синегнойная инфекция кожи: краткий обзор литературы и собственный опыт
- 34 Сергеев Ю.Ю., Бейнусов Д.С., Мордовцева В.В., Сергеев В.Ю.** Меланома кожи, выявленная в процессе динамического наблюдения: обзор литературы и случаи из практики

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

- 42 Миченко А.В., Романов Д.В., Львов А.Н.** Зуд в дерматовенерологии: психосоматические аспекты и новые мишени для терапии
- 47 Агапова М.А.** Омоложение лица с помощью нитевого лифтинга
- 52 Петрий М.А., Мантурова Н.Е., Шатохина Е.А.** Аппаратные методики как эффективный метод коррекции стрий

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 57 Суркичин С.И., Авин М., Майоров Р.Ю.** Оценка эффективности сочетанного использования фотодинамической терапии и плазмы, богатой тромбоцитами, при мочеполовом синдроме менопаузы
- 63 Круглова Л.С., Авагумян М.А.** Новые возможности в коррекции неопухольевых меланиновых гиперпигментаций
- 70 Суркичин С.И., Холупова Л.С.** Изменение толщины эпидермиса и дермы в результате фотодинамической терапии с использованием хлорина Е6



Рене Магритт.
Магическое зеркало. 1929.
Холст, масло, 73×54,5.
Национальная галерея
Шотландии, Эдинбург

- 74 Бондаренко В.В., Швидун Д.В., Батинкина Е.А.** Исследование эффективности коррекции постожоговых рубцов с применением Er:YAG лазера
- 83 Колодий А.А., Грязева Н.В.** Изучение экспрессии генов *HBD-2* и *TLR2* в коже у пациентов с акне на фоне комбинированного лечения
- 87 Круглова Л.С., Татаурщикова Н.С., Типаева Е.В.** Вопросы длительного применения антигистаминных препаратов
- 94 Вахитова И.И., Миченко А.В., Титов К.С., Бражников А.Ю., Романов Д.В.** Сравнительный анализ динамических клинико-дерматоскопических характеристик единичных и множественных невусов у пациентов с факторами риска меланомы кожи

ПРОБЛЕМА

- 102 Маркелова Е.М.** Тактика ведения геронтологических пациентов с дерматологическими заболеваниями
- 106 Ладыгина Д.О., Железнякова А.В.** Дерматозы у пациентов с сахарным диабетом в пожилом возрасте

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- 112 Круглова Л.С., Хотко А.А., Руднева Н.С.** Достижимы ли цели терапии псориаза в реальной клинической практике?
- 120 Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Мантурова Н.Е., Щечкочихин В.А.** Гранулематозный хейлит Мишера или отсроченный воспалительный отек верхней губы после введения филлера: трудности дифференциальной диагностики



FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

CONTENTS

VOL. 28 №14 2021



Rene Magritte.
The Magic Mirror. 1929.
Oil on canvas, 73×54,5.
National Gallery of Scotland,
Edinburgh

NEWS OF MEDICINE

REVIEWS

- 10 **Sidorenko E.E., Lvov A.N.** Current trends in the study of the pathogenesis of acne
- 15 **Ladygina D.O., Zheleznyakova A.V., Kruglova L.S.** Skin lesions in endocrine diseases

CLINICAL EXPERIENCE

- 22 **Kruglova L.S., Pereverzina N.O.** The effectiveness of early administration of interleukin-17 blockers in the treatment of axial lesions in psoriatic arthritis
- 27 **Yakovlev A.B., Golanova O.A., Musa M.K., Mysina S.V., Zholinakaya Yu.Yu.** Pseudomonas skin infection: a brief literature review and authors' own experience
- 34 **Sergeev Yu.Yu., Beinusov D.S., Mordovtseva V.V., Sergeev V.Yu.** Malignant melanoma detected during follow-up: literature review and cases report
- 74 **Bondarenko V.V., Shvidun D.V., Batinkina E.A.** Evaluation of the effectiveness of burn scars correction using the Er:YAG laser
- 83 **Kolodiy A.A., Gryazeva N.V.** Evaluation of the HBD-2 and TLR2 gene expression in the skin of acne patients during combined treatment
- 87 **Kruglova L.S., Tataurschikova N.S., Tipaeva E.V.** Issues of long-term use of antihistamines
- 94 **Vakhitova I.I., Michenko A.V., Titov K.S., Brazhnikov A.Yu., Romanov D.V.** Comparative analysis of dynamic clinical and dermatoscopic characteristics of single and multiple nevi in patients with risk factors for malignant melanoma

NEW DRUGS AND TREATMENT APPROACHES

- 42 **Michenko A.V., Romanov D.V., Lvov A.N.** Pruritus in dermatovenerology: psychosomatic aspects and new targets for therapy
- 47 **Agapova M.A.** Facial rejuvenation with thread lift
- 52 **Petriy M.A., Manturova N.E., Shatokhina E.A.** Instrumental techniques as an effective method for correcting stretch marks

ORIGINAL ARTICLES

- 57 **Surkichin S.I., Avin M., Mayorov R.Yu.** Evaluation of the effectiveness of the combined use of photodynamic therapy and platelet-rich plasma in the genitourinary syndrome of menopause
- 63 **Kruglova L.S., Avagumyan M.A.** New potentials for the correction of non-neoplastic melanin hyperpigmentation
- 70 **Surkichin S.I., Kholupova L.S.** Change in the epidermal and dermal thickness as a result of photodynamic therapy using chlorin E6

PROBLEM

- 102 **Markelova E.M.** Management of gerontological patients with dermatological diseases
- 106 **Ladygina D.O., Zheleznyakova A.V.** Dermatoses in elderly diabetic patients

CLINICAL CASE

- 112 **Kruglova L.S., Khotko A.A., Rudneva N.S.** Are the goals of psoriasis treatment achievable in real clinical practice?
- 120 **Ikonnikova E.V., Kruglova L.S., Manturova N.E., Shchekochikhin V.A.** Miescher's granulomatous cheilitis or delayed inflammatory edema of the upper lip after filler injection: difficulties in differential diagnosis

Главный редактор — Д.А. Сычев
 Куратор номера — Л.С. Круглова
 Научные редакторы — В.И. Соколенко,
 В.М. Полонский, Е.А. Куликова
 Ответственный секретарь — Е.В. Полякова
 Выпускающий редактор — Н.С. Зайцева
 Заведующая редакцией — Л.В. Линник
 Арт-директор — М.А. Линдина
 Корректор — Л.Ю. Андреева
 Художники-дизайнеры —
 М.И. Полякова, А.И. Смирнов
 Оператор верстки — Ю.В. Дорошина

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

ИЗДАТЕЛЬ: ООО «Бионика Медиа»

www.bionika-media.ru

**Председатель Совета директоров** —

И.Г. Красивская

Генеральный директор — О.О. Горяинова**Адрес издателя:** 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Адрес редакции: 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Тел.: +7 (495) 786-25-57,

+7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

Подписка и распространение:

Тел.: +7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Тел.: +7 (495) 786-25-57

E-mail: reklama@bionika-media.ru

Руководитель Департамента по рекламе**в медицинской прессе** — Н.И. Дивлекеева**Департамент по рекламе в медицинской****прессе** — А.А. Пантелева, А.Д. Луковкина,

Е.С. Фомина

Руководитель направления**«Женское здоровье»** — О.А. Михно**Свободная цена**

Издание зарегистрировано 24.03.93;

перерегистрировано «Федеральной службой

по надзору в сфере связи, информационных

технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор)»

ПМ №ФС77-59679 от 23.10.14

Отпечатано в ООО «Борус-Принт»

115201, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ
 Москворечье-Сабурово, 1-й Котляковский переулок,
 дом 3, этаж 1, помещ./ком. 1/12.

Подписные индексы по каталогу Почта России:

ПР303 – полугодовой,

по Объединенному каталогу «Пресса России»:

40551 – полугодовой.

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2414-9128 (online)

ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АКАРАЧКОВА Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АЛЯЕВ Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 АНДРЕЕВ Д.Н., к.м.н., МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия
 АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф., Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москвы, Москва, Россия
 БАБАК С.Л., д.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
 БЕЛОБОРОДОВ В.Б., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 БОРЗОВА Е.Ю., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ВЕРБОВОЙ А.Ф., д.м.н., проф., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
 ГЕРАСИМЕНКО М.Ю., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ГОРБУНОВА В.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии ИМ. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
 ДИККЕ Г.Б., д.м.н., доцент, Академия медицинского образования им. Ф.И. Инзовцева, Санкт-Петербург, Россия
 ЕРШОВА О.Б., д.м.н., Ярославский областной центр профилактики остеопороза, Ярославль, Россия
 ЗАМЕРГРАД М.В., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗЫРЯНОВ С.К., д.м.н., проф., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 КОСЯКОВ С.Я., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 КРУГЛОВА Л.С., д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия
 ЛИЛА А.М., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 ЛОРАНСКАЯ И.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 МАЕВ И.В., д.м.н., проф., академик РАН, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
 МАЗАНКОВА Л.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НЕНАШЕВА Н.М., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НОСУЛЯ Е.В., д.м.н., проф., НМИЦ оториноларингологии, Москва, Россия
 ОВЧИННИКОВ А.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ОРЛОВА Е.А., д.м.н., доцент, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия
 ОСТРОУМОВА О.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ПОТЕКАЕВ Н.Н., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
 ПРИЛЕПСКАЯ В.Н., д.м.н., проф., НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия
 ПРОЦЕНКО С.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 РАДИНСКИЙ В.Е., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 РАЧИН А.П., д.м.н., проф., Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия
 САВЕЛЬЕВА М.И., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., доцент, РМАНПО, Москва, Россия
 СВЕЧНИКОВА Е.В., д.м.н., академик РАЕН, Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва, Россия
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 СЕРЕБРОВА С.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СИНИЦЫНА И.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИЯКОВА Л.А., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 СНАРСКАЯ Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СТРЕМОУХОВ А.А., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СЫЧЕВ Д.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, РМАНПО, Москва, Россия
 ТАТОЧЕНКО В.К., д.м.н., проф., НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия
 ТОРОПЦОВА Н.В., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 УШКАЛОВА Е.А., д.м.н., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 ФОМИН В.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ХАРИТ С.М., д.м.н., проф., НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия
 ХАСАНОВ Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия
 ЧАЗОВА И.Е., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Кардиологии, Москва, Россия
 ЧЕРНЯК Б.А., д.м.н., проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия
 ШАЛАЕВ С.В., д.м.н., проф., Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия
 ШАТОХИН М.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Эндокринологии, Москва, Россия
 ЯРУСТОВСКАЯ О.В., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК).

Индексируется в EBSCO Information Services (EBSCO).



Импакт-фактор РИНЦ - 0,418

Советский тираж 25 350 экз.

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Любая перепечатка статей, опубликованных в журнале, возможна только с письменного разрешения редакции. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Editor in Chief: Dmitry A. Sychev

Editor of the issue: Larisa S. Kruglova
 Science editors: Valentina I. Sokolenko,
 Vladimir M. Polonsky, Ekaterina A. Kulikova

Executive secretary: Elena V. Polyakova

Publisher editor: Nadezhda S. Zaitseva

Head editor: Lyudmila V. Linnik

Art Director: Marina A. Lyndina

Page-reader: Lidiya Yu. Andreeva

Design: Marina I. Polyakova, Anton I. Smirnov

Layout: Yuliya V. Doroshina

THE FOUNDER:

"Bionika Media Innovation"

THE PUBLISHER:

"Bionika Media"

www.bionika-media.ru

**Chairman of Board of Directors:**

Irina G. Krasivskaya

Director General: Olga O. Goryainova

Publisher Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Editorial Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Tel.: +7 (495) 786-25-57, +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

Subscription and distribution:

Tel.: +7 (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Department of Advertising:

Tel.: +7 (495) 786-25-57, ext. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Head of the Department of Advertising in

Medical Press: Nataliya I. Divlekeeva

Price: free

The journal is registered on 24.03.93; reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (ROSKOMNADZOR) PI №FS 77-59679 on 23.10.14

Printed in LLC «Borus-Print»

Address: room 1/12, floor 1, floor 1, 3, 1st Kotlyakovskiy pereulok, Moscow, 115201, Russia

Subscription index in the catalogue of Post of Russia:

PR303 – 6 months

Subscription index in the United catalogue

"Press of Russia":

40551 – 6 months

ISSN 2414-9128 (online)

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2073-4034



9 772073 403774 >

FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

EDITORIAL BOARD

ELENA S. AKARACHKOVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 YURY G. ALYAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ALEXANDER S. AMETOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY N. ANDREEV, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 MIKHAIL B. ANTSIFEROV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
 SERGEY L. BABAK, Dr. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 VLADIMIR B. BELOBORODOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA Yu. BORZOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ANDREY F. VERBOVOY, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia
 MARINA Yu. GERASIMENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VERA A. GORBUNOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
 GALINA B. DIKKE, Dr. Sci. (Med.), F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia
 OLGA B. ERSHOVA, Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Center for Osteoporosis Prevention, Yaroslavl, Russia
 MAXIM V. ZAMEGRAD, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IRINA N. ZAKHAROVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 SERGEY K. ZYRYANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 SERGEY Ya. KOSYAKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LARISA S. KRUGLOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy, Moscow, Russia
 ALEXANDER M. LILA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 IRINA D. LORANSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IGOR V. MAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 LYUDMILA N. MAZANKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NATALIA M. NENASHEVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 EVGENY V. NOSULYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia
 ANDREY Yu. OVCHINNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 EKATERINA A. ORLOVA, Dr. Sci. (Med.), Penza Institute for Advanced Medical Studies, Penza, Russia
 OLGA D. OSTROUMOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NIKOLAY N. POTEKAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
 VERA N. PRILEPSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
 SVETLANA A. PROTSENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 VIKTOR E. RADZINSKY, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 ANDREY P. RACHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia
 MARINA I. SAVELYEVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV N. SAMSONOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA V. SVECHNIKOVA, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Polyclinic № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia
 TATYANA Yu. SEMIGLAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 SVETLANA Yu. SEREBROVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 IRINA I. SINITSYNA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ALEXANDER I. SINOPALNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOVA A. SINYAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 SUSANNA M. SNARSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ANATOLY A. STREMOUKHOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY A. SYCHEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VLADIMIR K. TATOCHENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia
 NATALIA V. TOROPTSOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 ELENA A. USHKALOVA, Dr. Sci. (Med.), RUDN University, Moscow, Russia
 VICTOR V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 SUSANNA M. KHARIT, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia
 RUSTEM Sh. KHASANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia
 IRINA E. CHAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia
 BORIS A. CHERNYAK, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia
 SERGEY V. SHALAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
 MAXIM N. SHATOKHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 MARINA V. SHESTAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia
 OLGA V. YARUSTOVSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee.

The journal is indexed in EBSCO Information Services.

Russian Science Citation Index (RSCI): 0,418

Cumulative print run 25,350 copies

Print run certified by the National Circulation Service

The editors reserve the right to shorten and edit articles. Any reprint of articles published in the journal is possible only with the written permission of the publisher. For the content of promotional materials edition is not responsible.



Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Глубокоуважаемые коллеги!

Мы рады Вас приветствовать на страницах очередного номера журнала «Фарматека» – выпуска, посвященного проблемам кожных и венерических заболеваний!

Хочется надеяться, что за время существования журнал нашел своего постоянного читателя и получил положительную оценку медицинских специалистов, врачей и научных работников, настроенных на приобретение новых современных знаний в области медицины.

За прошедший период у нас появилось много новых авторов, желающих напечатать в журнале результаты своих научных исследований. Редакцией выдвинуты высокие требования к статьям, принимаемым к публикации, что позволяет нам достигать необходимого высокого качества материалов.

Нам крайне важно дать возможность нашим дорогим читателям ознакомиться с опытом ведущих экспертов из различных областей дерматовенерологии, получить наиболее актуальную информацию по специальности, а также дать возможность каждому практикующему врачу поделиться своим опытом, обсудить полученные результаты с коллегами.

Все это – результат кропотливого труда. Но именно глубокий интерес со стороны читателей придает значимость нашей работе и дает силы двигаться дальше – к покорению новых профессиональных вершин. Мы искренне надеемся, что материалы, опубликованные на страницах нашего журнала, будут по-прежнему вызывать ваш живой интерес!

В заключении хотелось бы поздравить вас с наступающим праздником и пожелать здоровья, благополучия, жизненного оптимизма!

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Названы шесть главных факторов, ускоряющих старение кожи

К их числу относятся употребление продуктов с высоким содержанием сахара, злоупотребление алкоголем, недостаток сна, курение, чрезмерное воздействие ультрафиолетовых лучей и стресс. При потреблении большого количества сладких продуктов, согласно результатам исследования, опубликованного в журнале *Clinical Dermatology*, в т.ч. газированных напитков и соков, сахар связывается с аминокислотами в коллагене и эластине, вызывая повреждения клеток и усложняя восстановление этих веществ в организме, что в свою очередь способствует старению кожи. Алкоголь вызывает обезвоживание кожи и развитие воспаления во всем организме. Многонациональное исследование, проведенное в 2019 г. при участии более 3200 женщин, показало, что у тех, кто употреблял более восьми порций алкоголя в неделю, было больше «морщин на лице, воспаленных капилляров, выраженной отечности под глазами и потери объема средней части лица», чем у женщин, которые употребляли его умеренно или вообще не употребляли. Слишком короткая продолжительность сна не позволяет завершиться многочисленным процессам обновления и восстановления различных систем организма, происходящим в период сна. Согласно исследованию, опубликованному в журнале *Clinical and Experimental Dermatology*, у женщин с нормальной продолжительностью сна восстановление кожного барьера было на 30% лучше, чем у женщин с его короткой продолжительностью. Кроме того, у них наблюдалось «более медленное старение кожи». Эксперты из *National Sleep Foundation* рекомендуют спать от семи до девяти часов в сутки. Табачный дым содержит сотни токсинов, которые не только «окутывают лицо», но и попадают в кровеносные сосуды, препятствуя циркуляции кислорода и питательных веществ. В исследо-

вании, опубликованном в журнале *Plastic and Reconstructive Surgery*, ученые сравнили черты лица 79 пар близнецов. Они обнаружили, что у тех, кто курил в настоящее время или курил в течение 5 или более лет на протяжении жизни, чаще наблюдались опущенные веки, мешки под глазами, морщины на губах и складки вокруг рта. Солнечные ультрафиолетовые лучи повреждают кожу, ускоряя ее увядание. Этот процесс называется фотостарением и может приводить к раку кожи. «При фотостарении на коже появляются морщины и тонкие линии из-за изменений в структуре коллагена в глубоких слоях кожи», – объясняют эксперты Гарвардской медицинской школы. Признаки фотостарения включают морщины, пигментные пятна и веснушки, измененный тон кожи и «сломанные» капилляры (сосудистые звездочки). Ускорить процесс старения может хронический стресс. По словам ученых, он способен вызывать укорочение теломер, содержащих генетическую информацию. Кроме того, длина теломер связана не только с преждевременным старением, но и с повышенным риском развития хронических заболеваний, в т.ч. рака и болезней сердца (*profile.ru*).

Экзема у детей может спровоцировать депрессию и замкнутость

Ученые Медицинской школы Перельмана Пенсильванского университета подвели итоги самого крупного и продолжительного исследования, в котором оценивалось долгосрочное влияние экземы на психику ребенка. Исследование началось в 1990 г. с участием 11 тыс. детей, у каждого из которых был диагностирован атопический дерматит. Во время наблюдения ученые периодически оценивали степень тяжести заболевания у всех участников. Уровень депрессии измерялся по пятибалльной шкале на основе анкетирования родителей участников в период с 10 до 18 лет. Наблюдения показали, что в возрасте 10 лет депрессия была у 6% детей, а к 18 годам ее распространенность увеличилась до 21,6%. Девочки страдали от этого психического рас-

стройства чаще, чем мальчики (56,8 против 42,8%). Авторы исследования отметили, что им удалось установить связь между депрессией и тяжелой формой экземы. Однако легкая и умеренная формы дерматита также коррелировали с поведенческими проблемами уже начиная с 4 лет. По мнению ученых, это отчасти может быть связано с ухудшением качества сна детей, поскольку экзема причиняет ощутимый физический дискомфорт. «Поскольку на рынок выводится много новых методов лечения атопического дерматита, важно изучить их влияние на сон и психическое здоровье педиатрических пациентов», – подчеркивают авторы исследования (*medportal.ru*).

Почему аллергия поражает развитые страны?

Заболеваемость аллергией в индустриальных странах стабильно растет на протяжении последних 50–60 лет. Сегодня повышенная чувствительность минимум к одному аллергену отмечается примерно у 40–50% школьников, причем на Западе данный показатель значительно выше. Хотя наука давно предполагает защитную роль паразитов в отношении аллергии, четких доказательств этого до настоящего времени не существовало. В ходе последнего исследования доктор Джозеф Игетей (*Joseph Igetei*), ныне сотрудник Университета Бенина в Нигерии совместно с профессором Майком Донхоффом (*Mike Doenhoff*) из Ноттингемского университета открыли группу антигенов, которые вырабатываются широко распространенными паразитами и вызывают перекрестную реакцию на антигены арахиса. Если антигены *Schistosoma mansoni* для иммунной системы человека похожи на арахис, почему паразиты не могут приучить организм спокойно реагировать на антигены арахиса? Для начала исследователи заражали лабораторных кроликов шистосомами, после чего выделяли из крови животных антитела и тестировали их *in vitro*. Выяснилось, что специфические антитела, продуцируемые в ответ на глистную инвазию, активно реагировали на различные

протеины арахиса. В частности, анти-тела связывались с протеином Ara h 1 – главным виновником развития бурной аллергической реакции у чувствительных к арахису людей. «Это может звучать странно, однако арахис и черви-шистосомы имеют много общего с точки зрения нашей иммунной системы, вызывая одинаковый ответ. Наша работа демонстрирует, что протеины этих двух совершенно разных видов генерируют одинаковые антитела», – говорит профессор Донхофф. Полученные результаты можно использовать двумя способами. Во-первых, молекулярный механизм развития перекрестной аллергической реакции поможет объяснить различия в заболеваемости аллергией между отдельными странами. Во-вторых, специфические антитела против червей и арахиса можно использовать для разработки новых иммунотерапевтических средств. Теперь сотрудники Ноттингемского университета работают над возможностью «приучения» иммунной системы к арахису. Но для начала предстоит воспроизвести результаты исследования на людях (medbe.ru).

Антибиотики – причина аллергических заболеваний у детей?

Прием антибиотиков в первый год жизни ребенка увеличивает риск пищевой аллергии и других аллергических реакций в будущем. Об этом свидетельствуют результаты исследования Университета Южной Каролины (США), опубликованного в журнале *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, в котором сравнили истории болезни 1500 детей-аллергиков с 6000 их ровесников без аллергических реакций. Для анализа использовались базы данных Medicaid по штату Южная Каролина. При сравнении исследователи учитывали возраст ребенка, пол, месяц рождения, возраст матери, грудное вскармливание, наличие астмы или экземы, место проживания, расу и национальность. Применив метод условной логистической регрессии, ученые заключили, что дети, которым в течение первого года жизни назна-

чались антибиотики, в 1,21 раза чаще страдали пищевой аллергией по сравнению с теми, кто не получал антибактериальные препараты. Если ребенку за первый год антибиотики назначались дважды, то риск пищевой аллергии возрастал в 1,31 раза; если трижды – в 1,43; если четырежды и чаще – то в 1,64 раз. Более того, по мнению авторов исследования, прием антибиотиков в раннем возрасте отражается на склонности к другим аллергическим и неаллергическим заболеваниям. Наиболее сильная связь между пищевой аллергией и антибиотиками выявлена для таких антибиотиков, как цефалоспорины и сульфаниламиды (ОШ=1,50 и 1,54 соответственно). Препараты с более узким спектром действия – пенициллины и макролиды – не столь сильно влияли на риск аллергических реакций. Исследователи считают, что антибиотикотерапия нарушает равновесие кишечной микрофлоры, тем самым снижая толерантность организма к инородным протеинам (например, в пище). Это было косвенно подтверждено ранними научными работами американских иммунологов. Несмотря на это, в развитых странах антибактериальные препараты массово назначаются детям, зачастую неоправданно. К примеру, в США на каждого ребенка в возрасте от 3 месяцев до 3 лет приходится в среднем по 2,2 рецепта на антибиотики; при этом до 40–50% случаев их назначения можно было бы избежать (medbe.ru).

Увлажняющие кремы могут увеличить риск пищевой аллергии

Новое исследование с участием более 1300 младенцев показало, что более частое применение увлажняющих кремов в возрасте 3 месяцев было связано с более высокой вероятностью развития аллергии в младенчестве. В частности, каждое дополнительное увлажнение в неделю было связано с 20%-ным увеличением вероятности развития пищевой аллергии. Исследование, опубликованное в *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, показало, что

данная связь остается значимой даже после принятия во внимание кожных заболеваний, таких как экзема, которая связана с развитием аллергии. Исследовательская группа, возглавляемая учеными из Лондонского университета Святого Георгия и Королевского колледжа Лондона, сообщает, что увлажняющие кремы по-прежнему эффективны в облегчении симптомов кожных заболеваний и что необходима дальнейшая работа, чтобы понять, почему использование увлажняющих средств может приводить к развитию аллергии (docfact.ru).

Терапия кожных инфекций выходит на следующий уровень благодаря необычному пластырю

Пластыри с микроиглами уже показали свой потенциал в качестве безболезненной альтернативы иглам для подкожных инъекций. Однако новый пластырь может найти применение в лечении серьезных бактериальных инфекций кожи. В большинстве случаев пластыри с микроиглами имеют форму небольшого плоского квадрата с множеством крошечных острых иголок, заполненных лекарствами с одной стороны. Основа пластыря обычно сделана из нетоксичного полимера, а иглы – из вещества, которое безвредно растворяется в организме, например из шелка. Когда пластырь прижимается к телу, микроиглы проникают во внешний слой кожи, не доходя до основных нервов. Затем иглы растворяются, высвобождая лекарство в межклеточную жидкость, откуда оно попадает в кровоток. Каролинский институт использовал ту же технологию и применил ее для локального лечения кожных инфекций, вызванных MRSA. Исследователи разработали экспериментальный пластырь с микроиглами, который помещают в месте инфекции, доставляя ванкомицин непосредственно в кожу. Благодаря адресной доставке требуется более низкая дозировка, а побочные эффекты сведены к минимуму. В лабораторных испытаниях, проведенных на образцах кожи поросят и людей, пластырь с

микроидами доказал эффективность в доставке ванкомицина, что привело к значительному сокращению популяции бактерий MRSA. Сейчас планируются испытания на животных, за которыми, возможно, последуют клинические исследования с участием людей (meddaily.ru).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль противоаллергических средств в ослаблении трансфузионных реакций у взрослых

Согласно заключению мета-анализа, в который было включено 8 исследований (6 случай-контроль и 2 рандомизированных контролируемых, все с высоким риском систематической ошибки) с участием 22 060 пациентов, не существует каких-либо доказательств того, что дексаметазон, хлорфенирамин или прометазин могут предотвращать трансфузионные реакции. Избегание использования этих противоаллергических средств перед переливанием крови потенциально позволит избежать побочных реакций (Transfus Apher Sci. 2021;60:103041).

N-ацетилцистеин для лечения *acne vulgaris*

Систематический обзор клинических исследований продемонстрировал благоприятные эффекты антиоксиданта N-ацетилцистеина у пациентов с вульгарными угрями с точки зрения осложнений и сопутствующих заболеваний. Механизмы действия N-ацетилцистеина помимо повышения уровня глутатиона, необходимого для детоксикации неокислородных радикалов, могут включать предотвращение синтеза и высвобождение воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-6, МР9 и ИЛ-1 β , антибактериальную активность в отношении многих бактерий, включая *E. coli*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas* и *Klebsiella* и антипролиферативное действие. Авторы обзора пришли к заключению: это N-ацетилцистеин можно использовать для лечения акне и их последствий (Dermatol Ther. 2021; 34(3):e14915).

Изотретиноин для лечения других дерматологических заболеваний помимо акне

Согласно результатам систематического обзора 169 исследований, в которых изотретиноин изучался при 16 дерматологических состояниях, не связанных с акне, при приеме внутрь в низких дозах (0,3–1 мг/кг/сут) он эффективен при воспалительных состояниях, таких как розацеа, кольцевидная гранулема и гнойный гидраденит, в то время как гиперкератотические заболевания, такие как псориаз и педириаз красный волосистой отрубевидный, лучше отвечают на применение более высоких доз вплоть до 2–4 мг/кг/сут. После прекращения приема изотретиноина сообщалось о рецидивах заболевания у пациентов с розацеа, псориазом, кольцевидной гранулемой, болезнью Дарье, рассекающим целлюлитом волосистой части головы, и немеланомным раком кожи. При гнойном гидрадените препарат вызывал обострение заболевания у некоторых пациентов. В целом обзор показал, что off-label применение изотретиноина является эффективным терапевтическим выбором для лечения многих дерматологических состояний помимо акне и требует дальнейшего изучения в проспективных рандомизированных исследованиях (Arch Dermatol Res. 2021;313(6):391–430).

Эффективность и безопасность системных методов лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита

Сетевой мета-анализ, в который было включено 19 РКИ 2-й и 3-й фазы аброцитиниба, барицитиниба, дупилумаба, лебрикизумаба, немоллизумаба, тралокинумаба и упадацитиниба показал, что наиболее эффективными системными препаратами для лечения взрослых и подростков со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом являются аброцитиниб, дупилумаб и упадацитиниб. Частота нежелательных реакций при применении этих препаратов в краткосрочных РКИ существенно не различалась (J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:1797–1810).

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Эритема лица и шеи при применении дупилумаба

В систематическом обзоре 16 исследований дупилумаба эритема лица или шеи была выявлена у 101 пациента. У 52 (52%) из них наблюдалось исходное поражение лица или шеи атопическим дерматитом, а у 45 (45%) различные кожные симптомы были отмечены в анамнезе. Наиболее часто используемые методы лечения эритемы включали местные кортикостероиды для местного применения, топические ингибиторы кальциневрина и противогрибковые препараты. Из 57 пациентов, у которых имелись данные о течении нежелательных явлений, улучшение наблюдалось у 29, исчезновение эритемы у 4, отсутствие ответа у 16 и ухудшение у 8. Прекратили прием дупилумаба из-за этого неблагоприятного явления 11 из 101 пациента (11%). Авторы пришли к заключению, что своевременное выявление и эмпирическое лечение могут минимизировать дистресс и потенциальное прекращение приема дупилумаба из-за этого нежелательного явления (J Am Acad Dermatol. 2021;84:1339–1347).

Росздравнадзор подсчитал число сообщений о реакциях после вакцинации от COVID-19

Руководитель Росздравнадзора Алла Самойлова рассказала: «На сегодняшний день на территории Российской Федерации в базу фармаконадзора поступило порядка 7000 заявлений о 7000 случаях нежелательных реакций, это всего лишь 0,018% от всех вакцинированных, от общего количества – это минимальная доля. Мы можем сказать, что на сегодняшний день не выявлена информация, которая указывает на проблемы безопасности вакцин». Глава Росздравнадзора добавила, что ведомство проводит постоянный мониторинг безопасности иммунопрофилактики, а информация о случаях нежелательных реакций в период и после вакцинации поступает от специалистов здравоохране-

ния в систему Фармаконадзор 2.0. По словам А. Самойловой, выявленные нежелательные реакции после прививки от коронавируса и их частота не выходят за рамки инструкции по медицинскому применению. Кроме того, за время кампании по вакцинации Росздравнадзор выявил 387 предложений о покупке сертификатов и QR-кодов о несуществующей вакцинации (tass.ru).

Вакцины не вызывают атопический дерматит

Данные о связи вакцинации и вероятности развития атопического дерматита противоречивы. Согласно результатам нового систематического обзора 44 исследований и мета-анализа 37 исследований, ни одна схема вакцинации не вызывает развития атопического дерматита. Однако интерпретацию полученных результатов ограничивает отсутствие посвященных изучению данной проблемы рандомизированных контролируемых исследований (Vaccine. 2021;39:1805–1811).

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Руксолитиниб подтвердил эффективность в терапии витилиго

Компания Incyte представила убедительные результаты клинических исследований III фазы руксолитиниба в терапии витилиго. Данные клинических испытаний направлены в регуляторные органы США и Европы в поддержку расширения показаний для применения ЛС. Было показано, что крем для наружного применения с руксолитинибом (1,5% 2 р/сут) способствует восстановлению пигментации. В исследовании приняли участие 300 подростков и взрослых с участками депигментации на лице. При оценке через 24 недели терапии доля пациентов с улучшением на 75% и больше была статистически значимо выше в группе лечения по сравнению с плацебо. Руксолитиниб относится к классу ингибиторов JAK-киназы. В настоящее время препарат исполь-

зуется в терапии миелофиброза, полицитемии, тромбоцитопении и реакции «трансплантат против хозяина» (remedium.ru).

В РФ одобрена инновационная терапия оптиконевромиелита

Минздрав РФ зарегистрировал препарат сатрализумаб, разработанный компанией Roche для лечения взрослых пациентов и подростков от 12 лет с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ). Это первый и единственный препарат для подкожного введения и с возможностью применения в домашних условиях. Механизм действия сатрализумаба реализуется посредством связывания и блокирования рецептора IL-6. Лекарство было разработано с использованием новой технологии рециркулирующих моноклональных антител. По сравнению с обычными моноклональными антителами технология рециркулирующих антител позволяет лекарству оставаться в кровотоке в течение более длительного периода времени и многократно связываться со своей мишенью (рецептором IL-6), максимально поддерживая подавление IL-6. Введение препарата осуществляется подкожно 1 раз в 4 недели, и пациент может самостоятельно проводить инъекции в амбулаторных условиях. Препарат в настоящее время одобрен в 56 странах, включая ЕС, Канаду, Японию, Китай и США. В рамках программы дорегистрационного доступа необходимой терапией на данный момент удалось обеспечить пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита из всех федеральных округов РФ. ЗСОНМ – редкое, хроническое и инвалидизирующее аутоиммунное поражение центральной нервной системы, которое в основном поражает зрительный нерв и спинной мозг. ЗСОНМ имеет наибольшую распространенность среди женщин в возрасте 30–40 лет и встречается в мире примерно у 0,5–5 человек на 100 тыс. населения. Заболевание обычно ассоциируется с патогенными антителами (AQP4-IgG), которые повреждают определенный тип

клеток, называемых астроцитами. Антитела AQP4-IgG обнаруживаются в сыворотке крови примерно у 70–80% людей с ЗСОНМ. Точная причина развития ЗСОНМ остается неизвестной. Тяжелые обострения могут вызывать накопление стойкого неврологического дефицита, нарушение зрения и инвалидизацию, а в некоторых случаях приводить к летальному исходу (med-practic.com).

РОССИЙСКИЕ НОВОСТИ

Ростех разработал установку для получения медицинского кислорода из воздуха

Холдинг «Швабе» Госкорпорации Ростех представил свою новую разработку – концентратор кислорода для реанимационных и операционных палат, который выделяет кислород из воздуха. Новое устройство подключается к аппарату ИВЛ, выделяет кислород из окружающей среды, очищает и обеззараживает его, после чего подает в виде стерильного потока пациенту. В процессе очистки из воздуха удаляются не только бактерии, но также вирусы и аллергены. В случае превышения допустимого уровня давления кислорода прибор автоматически выключается и подает звуковой сигнал. «Концентратор кислорода предназначен не только для палат интенсивной терапии. Он может служить средством профилактики и улучшения самочувствия у здоровых людей. В этом случае всего один такой прибор способен обеспечить чистым кислородом от восьми до десяти человек. Ключевая особенность устройства – эффективность при использовании даже в помещениях с запыленным или разреженным воздухом», – отметил заместитель генерального директора холдинга «Швабе» Сергей Дмитроченко. Ожидается, что до конца 2021 г. будет завершена государственная регистрация прибора, после чего, в марте 2022 г. разработка будет запущена в серийное производство. Запланированные объемы выпуска – 200 устройств в год (remedium.ru).

© Е.Е. Сидоренко, А.Н. Львов, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.10-14>

Современные тенденции в исследовании патогенеза акне

Е.Е. Сидоренко¹, А.Н. Львов²

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

Current trends in the study of the pathogenesis of acne

E.E. Sidorenko¹, A.N. Lvov²

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

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Акне (вульгарные угри) – хроническое воспалительное заболевание сально-волосяного фолликула, к характерным проявлениям которого относятся открытые и закрытые комедоны, а также папулы, пустулы, узлы. Акне диагностируется в общей популяции у 9,4% населения и относится к мультифакторным дерматозам, сопровождается избыточной продукцией себума, фолликулярным гиперкератозом выводных протоков сальных желез с последующей их закупоркой, гиперколонизацией *Cutibacterium acnes* и воспалительной реакцией. Исследование патогенеза заболевания актуально, т.к. позволяет расширить спектр препаратов для лечения и воздействовать на все звенья патогенеза более детально и комплексно. В обзоре литературы представлены основные патогенетические аспекты развития вульгарных угрей.

Ключевые слова: акне, воспаление, патогенез, нейропептиды, микробиом

Для цитирования: Сидоренко Е.Е., Львов А.Н. Современные тенденции в исследовании патогенеза акне. Фарматека. 2021;28(14):10–14. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.10-14

Acne (*acne vulgaris*) is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous follicle, the characteristic manifestations of which include open and closed comedones, as well as papules, pustules, nodes. Acne is diagnosed in 9.4% of the general population and belongs to multifactorial dermatoses, accompanied by excessive production of sebum, follicular hyperkeratosis of the excretory ducts of the sebaceous glands, followed by their occlusion, hypercolonization of *Cutibacterium acnes* and an inflammatory reaction. The study of the pathogenesis of the disease is relevant, because allows to expand the range of drugs for treatment and affect all links of pathogenesis thoroughly and comprehensively. The literature review presents the main pathogenetic aspects of the development of acne vulgaris.

Keywords: acne, inflammation, pathogenesis, neuropeptides, microbiome

For citations: Sidorenko E.E., Lvov A.N. Current trends in the study of the pathogenesis of acne. Farmateka. 2021;28(14):10–14. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.10-14

Актуальность

Акне (вульгарные угри) – хроническое воспалительное заболевание сально-волосяного фолликула [1]. Различные проявления угревой сыпи, включая открытые и закрытые комедоны, а также папулы, пустулы, узлы, встречаются у 85% лиц подросткового и молодого возраста, но могут сохраняться во взрослом возрасте (*acne tarda*). По данным J.K.L. Tan, K. Bhatе, акне диагностируется в общей популяции у 9,4% населения и считается восьмым по счету среди самых распространенных заболеваний [2]. Акне относится к мультифакторным дерматозам и сопровождается избыточной продукцией себума, фолликулярным гиперкератозом выводных протоков сальных желез (СЖ) с последующей их закупоркой, гиперколонизацией

Cutibacterium acnes и воспалительной реакцией [3]. Благодаря развитию молекулярной биологии, генетики и иммунологии в последние годы появляются новые данные о патогенезе заболевания. Согласно современным концепциям, персистирующее воспаление – это ключевой механизм, при котором выработка провоспалительных цитокинов происходит как в области элементов акне, так и на видимо неизменной коже, в то время как андрогены, PPAR-лиганды, регуляторные нейропептиды, факторы окружающей среды вовлекаются в процесс в качестве триггеров [4]. Большое внимание также уделяется психоэмоциональным нарушениям у пациентов с акне за счет локализации высыпаний на лице и существенного влияния на качество жизни. Описана масса пси-

хологических изменений, связанных с наличием высыпаний, не всегда они напрямую зависят от тяжести процесса и приводят к состоянию тревожности и стресса, который в свою очередь еще больше усугубляет течение акне.

Мультифакторная природа заболевания требует проведения терапии, направленной на воздействие на все звенья патогенеза и устранение факторов, усугубляющих его течение. Как правило, основная цель – это быстрое достижение регресса высыпаний для предотвращения развития рубцов [5]. Дальнейшее изучение патогенеза акне позволит расширить спектр препаратов для лечения заболевания и воздействовать на все звенья патогенеза более детально и комплексно. **Цель данной статьи:** осветить основные патогенетические аспекты развития вульгарных угрей.

Роль воспаления в патогенезе акне

За последние десятилетия появилось много работ о роли воспаления в патогенезе акне. Доказано, что воспаление присутствует во всех элементах акне, а также в доклиническую стадию на этапе формирования микрокомедона [6]. Иммуногистохимические исследования подтверждают более высокие уровни CD4 лимфоцитов, макрофагов и интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α) в невовлеченной коже пациентов с акне по сравнению со здоровыми лицами. Данные исследования подтверждают, что воспаление предшествует гиперпролиферации эпителия фолликула, что во многом меняет существовавшую ранее модель патогенеза акне. В развитии субклинического воспаления также участвуют ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α). В переходе от субклинических проявлений до развития воспаления играет роль гипоксия, возникающая в результате закупорки выводного протока СЖ [7, 8].

Воспаление и *C. acnes*

C. acnes также участвует в развитии и поддержании воспаления с помощью различных механизмов, включающих как выработку липаз и протеаз, повреждающих стенку фолликула, так и выделение факторов хемотаксиса, привлекающих CD4 лимфоциты, а затем нейтрофилы и моноциты [9]. В дополнение *C. acnes* способствуют активации факторов врожденной иммунной системы, в частности Toll-like-подобных рецепторов 2-го типа (TLR-2) на моноцитах, что впоследствии приводит к увеличению количества провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8. Взаимодействие с TLR-2 способствует активации путей MAPK и NF- κ B, затем кератиноциты продуцируют ИЛ-1, -6, -8, ФНО- α , β -дефензин-2 и матриксные металлопротеиназы [10–12]. Себоциты также участвуют в воспалительной реакции. Кроме того, *C. acnes* стимулирует экспрессию генов каспазы-1 и инфламасомы NLRP3 в моноцитах, вызывая выработку ИЛ-1 β . В активированном адаптивном иммунном ответе, индуцированном *C. acnes*, участву-

ют CD4+Т-лимфоциты, в частности Т-хелперные (Th) 1 и Th17 клетки. В результате активируются эффекторные цитокины Th, такие как ИЛ-17 и интерферон γ [13, 14].

Акне и микробиом

Помимо избыточной продукции себума и фолликулярного гиперкератоза фолликулов СЖ одну из главенствующих ролей в патогенезе акне, по последним данным, играет микробиом кожи, поэтому его изучению уделяется особое внимание. Число микробных клеток, колонизирующих кожу, в 10 раз превышает число человеческих клеток. Состояние микробиома оказывает влияние на барьерную функцию кожи, баланс иммунной системы и состояние метаболизма [15, 16].

Микробиом представляет собой совокупность микроорганизмов, объединенных определенной анатомической зоной. Состав микробиома кожи включает резидентные микроорганизмы, которые присутствуют постоянно, и транзиторные микроорганизмы, которые попадают из окружающей среды и являются условно-патогенными [17]. При акне отмечается дисбаланс состава микробиоты: преобладают *C. acnes* и *Staphylococcus epidermidis*, из условно-патогенной флоры — *Staphylococcus aureus*. Возникновение дисбиоза влияет на патогенез акне посредством взаимодействия с факторами врожденного иммунитета. Доказано, что изменения касаются не только увеличения количества *C. acnes*, но и потери разнообразия филоотипов с преобладанием филоотипа IA1, обладающего большей вирулентностью [18]. Некоторые филоотипы, наоборот, не обладают вирулентностью и преобладают на коже без проявлений акне. Известно, что данные филоотипы увеличивают выработку ИЛ-10 и других противовоспалительных цитокинов.

Также было обнаружено, что *C. acnes* типов IA и IB индуцируют более высокие уровни продукции человеческого антимикробного пептида (AMP), β -дефензина 2 (hBD2) из культивируемых себоцитов и проявляют более высокие уровни липазной активности, чем филоотип типа II [19, 20].

Влияние гормонов

Активность сально-волосяного фолликула регулируется половыми гормонами. Андрогены вырабатываются половыми железами и надпочечниками. Мишенью для андрогенов служат кератиноциты волосяных фолликулов и себоциты, под их воздействием происходит пролиферация кератиноцитов, увеличение размеров СЖ и увеличение секреции кожного сала [21]. Основным гормоном, оказывающим влияние на СЖ, является 5- α дигидротестостерон (DHT), образуемый из тестостерона под действием фермента 5- α -редуктаза. Себоциты также способны продуцировать андрогены из холестерина посредством ферментной системы цитохром P-450. В метаболизме липидов СЖ важную роль играет PPAR-рецептор, который активируется андрогенами и влияет на дифференцировку себоцитов [22]. По данным D. Thiboutot et al., у женщин с акне уровень андрогенов выше по сравнению со здоровыми, однако у мужчин данной корреляции не наблюдалось [24].

Эстрогены за счет обратной связи подавляют выработку андрогенов и продукцию себума. Прогестерон в физиологических концентрациях не влияет на увеличение себореи, однако его синтетические аналоги могут стимулировать продукцию кожного сала [23]. Нарушение баланса между половыми гормонами приводит к возникновению угревой сыпи, наиболее часто отмечается повышение уровня тестостерона и 17-гидроксипрогестерона, играющих основную роль в патогенезе акне.

СЖ также имеет рецепторы к меланокортину — MCR-1, MCR-56 (alpha-MSH, АСТН), который увеличивает секрецию кожного сала при повышении уровня аденокортикотропного гормона [25, 26]. На продукцию себума могут оказывать влияние гормоны щитовидной железы, гидрокортизон, кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), субстанция P (SP) [27].

Диета и метаболические нарушения

Несмотря на то что андрогены рассматриваются в качестве основного

гормонального триггера, последние исследования предполагают, что главенствующая роль принадлежит инсулиноподобному фактору роста (ИФР-1) [28]. Доказано, что у лиц с синдромом Ларона в связи с наследственным дефицитом ИФР-1 акне не развиваются, в то время как высокие дозы ИФР-1 при заместительной терапии приводят к акне и гиперандрогении.

ИФР-1 провоцирует развитие акне посредством различных механизмов:

- стимуляция синтеза андрогенов и повышение чувствительности кожи к дегидротестостерону;
- активация фактора транскрипции FoxO1, который в норме подавляет рецепторы андрогенов;
- PPAR-gamma, SREBP-1c [30, 31].

В дальнейшем происходит увеличение концентрации триглицеридов кожного сала и десатурация жирных кислот, приводя к повышению концентрации провоспалительных мононасыщенных жирных кислот. Повышение продукции кожного сала увеличивает уровень сквадена. Продукты с высоким гликемическим индексом, молочные продукты из-за содержания углеводов также запускают указанные выше механизмы и приводят к повышению уровней инсулина и ИФР-1, а позже в результате активации mTORC1 и SREBP-1c увеличивается образование липидов кожного сала [32, 33].

Нарушение диеты может способствовать гиперколонизации *S. acnes* и образованию биопленок за счет повышенной продукции фермента триглицерид-липазы, приводящей к увеличению количества комедогенных жирных кислот – пальмитиновой и олеиновой. В результате активируются TLR2, приводя к адгезии и пролиферации кератиноцитов и выработке ИЛ-1α [29].

Высокий индекс массы тела (ИМТ) и ожирение также могут осложнять течение акне и приводить к развитию резистентных форм, поэтому соблюдение гипогликемической диеты и применение сахароснижающих препаратов лицами с инсулинорезистентностью имеет обоснованность. В исследовании, проведенном L.E. Anaba et al., были обследованы 179 учащихся школ в возрасте 9–20 лет, проводи-

лось измерение их роста, массы тела, ИМТ и выявление акне. Тяжесть акне оценивалась по универсальной шкале. Данные анализировались с помощью SpSS 16. По результатам, процент страдающих акне составил 53,2%, средний ИМТ у лиц с акне составил $19,9 \pm 3,3$ кг/м², у лиц без проявлений акне – $18,3 \pm 3,11$ кг/м² ($p < 0,0001$). У пациентов с ИМТ более 25 кг/м² встречаемость акне составила 81,7%, 61,1% – у лиц с ИМТ 18,5–24,99 кг/м² и 42% – у лиц с ИМТ менее 18,5 кг/м² ($p < 0,001$), но корреляции с тяжестью течения заболевания и уровнем ИМТ не наблюдалось ($p = 0,830$). Был сделан вывод: люди с более высоким ИМТ более склонны к развитию акне, но степень тяжести не зависит от значения ИМТ [34].

Нейропептиды

СЖ является самостоятельным эндокринным органом, реагирующим на изменение уровней гормонов, и отвечает за контроль деятельности комплекса нейропептидов, функционирующих подобно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Это происходит в первую очередь под влиянием КРГ, его связывающего протеина и рецепторов кортикотропина. Изменение уровня КРГ зависит от стресса, что объясняет связь между стрессом и кожными воспалительными нарушениями [35]. Также SP, α-меланоцит-стимулирующий гормон, КРГ-рецептор-1 вовлечены в регуляцию активности себоцитов. Отмечена также роль эндопептидаз, таких как дипептидилпептидаза IV и аминопептидаза N, в регуляции себоцитов [37].

В обзоре Masahiko Toyoda et al. сформулировано новое представление об участии нейропептидов, в частности SP, в патофизиологии акне. Были продемонстрированы морфологические изменения СЖ, вызванные SP, и различия в экспрессии различных нейрогенных факторов по сравнению с СЖ в коже, склонной к акне, и здоровой. В исследовании *in vitro* показано, что SP способствует активации как пролиферации, так и дифференцировке клеток СЖ. SP индуцирует экспрессию нейтральной эндопептидазы – мощного фермента, разрушающего ней-

ропептиды в салыных зародышевых клетках, и E-селектина в венах СЖ. Кожа лица пациентов с акне характеризуется богатой иннервацией, повышенным количеством SP-содержащих волокон и тучных клеток, а также сильной экспрессией нейтральной эндопептидазы в СЖ и E-селектина в венах вокруг СЖ по сравнению с нормальной кожей. Полученные из тучных клеток ИЛ-6 и ФНО-α с последующей SP-стимулированной дегрануляцией обладают потенциалом индуцировать экспрессию фактора роста нервов клетками СЖ, что приводит к усилению иннервации и экспрессии E-селектина соответственно. SP усиливает пролиферацию тучных клеток за счет усиления регуляции экспрессии фактора стволовых клеток в фибробластах. Эти результаты свидетельствуют об участии нейрогенных факторов, таких как нейропептиды, в патогенезе акне и объясняют возможный механизм обострения акне с неврологической точки зрения [36].

Психозомональные нарушения

Вульгарные угри вызывают также ряд психозомональных расстройств, что является важной составляющей качества жизни. В качестве основных психологических проблем выделяют тревожность, депрессию с возможностью развития суицидальных мыслей, аутодеструктивный компонент поведения, дисморфофобические расстройства, которые сопровождаются проблемами в межличностных отношениях и социальной адаптации [38]. Данные мета-анализа по оценке риска депрессии и тревожности при акне, включающего 42 исследования, выявили существенную связь акне с данными состояниями (депрессия $r = 0,22$ [95% доверительный интервал – ДИ: 0,17–0,26; $p < 0,00001$]) и тревожность ($r = 0,25$, 95% ДИ: 0,19–0,31; $p < 0,00001$). Авторами сделаны выводы о целесообразности консультации и ведения данных пациентов совместно с психотерапевтами [39]. Согласно данным С.М. Nguyen et al., 19,2% лиц, страдающих акне, имеют психологические проблемы и трудности в социальной жизни, что приводит к снижению самооценки и

существенно влияет на качество жизни, при этом к наиболее преобладающим состояниям относятся тревожность и депрессия [40]. В 2016 г. проводилось исследование С. Pagliarello et al., в котором для оценки качества жизни пациентов с акне использовался опросник из 12 пунктов, GHQ-positive (General Health Questionnaire), для определения риска психических нарушений и Skinindex-29. Было проанализировано 195 случаев: 26% были положительными по GHQ, при этом влияние акне на состояние здоровья было хуже по сравнению с другими хроническими заболеваниями. Положительный статус

GHQ (общий индекс SKINDEX-29 в целом: отношение шансов (ОШ)=2,6, 95% ДИ: 1,20–5,60; р<0,05; функционирование: ОШ=2,5, 95% ДИ: 1,17–5,44; р<0,05; симптомы: ОШ=3,0, 95% ДИ: 1,36–6,53; р<0,01; эмоции: ОШ=2,55, 95% ДИ: 1,19–5,46; р<0,05) и наличие тяжелого/очень тяжелого PhGA (общий индекс SKINDEX-29: ОШ=3,4, 95% ДИ: 1,20–10,38; р<0,05) связаны с ухудшением качества жизни. Возраст начала заболевания >25 лет был связан с положительным уровнем GHQ (ОШ=2,92, 95% ДИ: 1,2–7,1; р<0,05) с учетом пола, семейного положения и уровня образования [41].

Заключение

Таким образом, проблема изучения патогенеза акне остается актуальной, т.к. акне оказывают существенное влияние на все сферы жизни пациентов и требует комплексного подхода к терапии, воздействия на все патогенетические звенья, а также коррекции психологических проблем, возникающих в результате заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. М., 2021. С. 7. [Samstov A.V., Arabian E.R. Acne and rosacea. M., 2021. P. 7. (In Russ.).]
2. Tan J.K., Bhat K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl. 1):3–12. Doi: 10.1111/bjd.13462.
3. Zeichner J. *Acneiform Eruptions in Dermatology. A Differential Diagnosis.* Springer, N.Y. 2014. P. 3–12.
4. Bellew S., Thiboutot D., Del Rosso J.Q. Pathogenesis of acne vulgaris: what's new, what's interesting and what may be clinically relevant. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(6):582–85.
5. Aktan S., Ozmen E., Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol.* 2000;39(5):354–57. Doi: 10.1046/j.1365-4362.2000.00907.x.
6. Tanghe E.A. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):27–35.
7. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121:20–7. Doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x.
8. Львов А.Н., Корнят М.С., Игошина А.В., Назаренко А.Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(2):115–28. [L'vov A.N., Korniat M.S., Igoshina A.V., Nazarenko A.R. Perspectives in acne therapy: an analytical review. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2019;18(2):115–28. (In Russ.).]
9. Dreno B., Gollnick H.P., Kang S., et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Understanding innate immunity and inflammation in acne: Implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(Suppl. 4):3–11. Doi: 10.1111/jdv.13190.
10. Beylot C., Auffret N., Poli F., et al. *Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne.* *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:271–78. Doi: 10.1111/jdv.12224.
11. Valins W., Amini S., Berman B. The expression of Toll-like receptors in dermatological diseases and the therapeutic effect of current and newer topical Toll-like receptor modulators. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:20–9.
12. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002;169:1535–41. Doi: 10.4049/jimmunol.169.3.1535.
13. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatol.* 2005;211:193–98. Doi: 10.1159/000087011.
14. Adisen E., Yuksek J., Erdem O., et al. Expression of human neutrophil proteins in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;24:32–7. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03347.x.
15. Salucci E. Microbiome, holobiont and the net of life. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42:485–94. Doi: 10.3109/1040841X.2014.962478.
16. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336:1268–73. Doi: 10.1126/science.1223490.
17. Cogen A.L., Nizet, Gallo R.L. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol.* 2008;158(3):442–55. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x.
18. Drèno B., Dagnelie M.A., Khammari A., Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(Suppl. 1):18–24. Doi: 10.1007/s40257-020-00531-1.
19. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(Suppl. 5):8–12. Doi: 10.1111/jdv.14374.
20. Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(Suppl. 5):1–7. Doi: 10.1111/jdv.13186.
21. Deplewski D., Rosenfield R.L. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21:363–92. Doi: 10.1210/edrv.21.4.0404.
22. Akamatsu H., Zouboulis C.C., Orfanos C.E. Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol.* 1992;99:509–11. Doi: 10.1111/1523-1747.ep12616181.
23. Schneider M.R., Paus R. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: lipid production and holocrine secretion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42:181–85. Doi: 10.1016/j.biocel.2009.11.017.
24. Thiboutot D., Gollnick H. Nowe spojrzenie na postępowanie w trądziku: aktualizacja zaleceń Światowej Grupy Ekspertów na Rzecz Poprawy Wyników Leczenia Trądziku. *Dermatol Kosmetol.* 2009;9:4–52.
25. Bosanac S.S., Trivedi M., Clark A.K., et al. Progestins and acne vulgaris: a review. *Dermatol. On-line J.* 2018;24(5):13030/qt6wm945xf.
26. Peigne M., Villers-Capelle A., Robin G., Dewailly D. Hyperandrogenism in women. *Presse Med.* 2013;42:1487–99. Doi: 10.1016/j.lpm.2013.07.016.
27. Zouboulis C.C., Bornstein S.R. Skin and hormones: news from dermatology-endocrinology. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2013;138:1561–63. Doi: 10.1055/s-0033-1343297.

28. Schneider M.R., Paus R. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: lipid production and holocrine secretion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42:181–85. Doi: 10.1016/j.biocel.2009.11.017.
29. Isard O., Knol A.C., Aries M.F., et al. *Propionibacterium acnes* activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol.* 2011;131:59–66. Doi: 10.1038/jid.2010.281.
30. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121:20–7. Doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x.
31. Ben-Amitai D., Laron Z. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:950–54. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03896.x.
32. Melnik B.C. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: An update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:371–88. Doi: 10.2147/CCID.S69135.
33. Chiba K., Yoshizawa K., Makino I., et al. Comedogenicity of squalene monohydroperoxide in the skin after topical application. *J Toxicol Sci.* 2000;25:77–83. Doi: 10.2131/jts.25.77.
34. Anaba L.E., Ogunbiyi D.A., George O.A. Adolescent Facial Acne Vulgaris and Body Mass Index: Any Relationship? *West Afr J Med.* 2019;36(2):129–32.
35. Lever L., Marks R. Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Drugs.* 1990;39(5):681–92. doi: 10.2165/00003495-199039050-00005.
36. Toyoda M., Nakamura M., Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol.* 2002;12(5):422–27.
37. Ganceviciene R., Graziene V., Fimmel S., Zouboulis C.C. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2009;160(2):345–52. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08959.x.
38. Niemeier V., Kupfer J., Gieler U. Acne vulgaris—Psychosomatische Aspekte [Acne vulgaris—psychosomatic aspects]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(Suppl. 1):S95–104.
39. Samuels D.V., Rosenthal R., Lin R., et al. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: a meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):532–41. Doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.040.
40. Nguyen C.M., Beroukhim K., Danesh M.J., et al. The psychosocial impact of acne, vitiligo, and psoriasis: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:383–92. Doi: 10.2147/CCID.S76088.
41. Pagliarello C., Di Pietro C., Taboř S. A comprehensive health impact assessment and determinants of quality of life, health and psychological status in acne patients. *J Ital Dermatol Venereol.* 2015;150(3):303–8.

Получила / Received: 15.10.2021

Принята в печать / Accepted: 29.11.2021

Автор для связи: **Елизавета Евгеньевна Сидоренко**, врач-дерматолог, Центр внутренних болезней, лаборант кафедры кожных и венерических болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; okt@rostgmu.ru

Corresponding author: **Elizaveta E. Sidorenko**, Dermatologist, Center for Internal Medicine, Laboratory Assistant at the Department of Skin and Venereal Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; okt@rostgmu.ru

ORCID:

Е.Е. Сидоренко, <https://orcid.org/0000-0002-9954-2920>

А.Н. Львов, <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>

© Д.О. Ладыгина, А.В. Железнякова, Л.С. Круглова, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.15-21>

Поражения кожи при заболеваниях эндокринной системы

Д.О. Ладыгина¹, А.В. Железнякова², Л.С. Круглова¹

¹ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Skin lesions in endocrine diseases

D.O. Ladygina¹, A.V. Zheleznyakova², L.S. Kruglova¹

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Заболевания эндокринной системы сопровождаются кожными проявлениями, спектр которых разнообразен и может варьироваться от общих признаков, таких как угри, гирсутизм, гипер- или гипопигментации, до крайне редких форм дерматозов. Эти симптомы могут существенно влиять на качество жизни пациентов. В данной статье представлены наиболее распространенные поражения кожи при эндокринопатиях, а именно при нарушениях работы щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарной оси, поджелудочной железы, надпочечников, андрогенной оси, а также наследственные эндокринные синдромы. Кожные проявления могут быть первым и изолированным признаком развития эндокринной патологии, поэтому врачам различных специальностей, а именно дерматологам и терапевтам, необходимо знать кожные симптомы эндокринных расстройств для оперативной диагностики и определения оптимальной тактики ведения пациента совместно с эндокринологом.

Ключевые слова: дерматоз, эндокринопатии, поражение кожи, эндокринные нарушения, дерматологические проявления

Для цитирования: Ладыгина Д.О., Железнякова А.В., Круглова Л.С. Поражения кожи при заболеваниях эндокринной системы. Фарматека. 2021;28(14):15–21. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.15-21

Endocrine diseases are accompanied by diverse skin manifestations, which can vary from general signs such as acne, hirsutism, hyper- or hypopigmentation, to extremely rare dermatoses. These symptoms can significantly affect the quality of life of patients. This article presents the most common skin lesions in different endocrinopathies: disorders of the thyroid gland, hypothalamic-pituitary axis, pancreas, adrenal glands, androgenic axis, as well as hereditary endocrine syndromes. Skin manifestations can be the first and isolated signs of the development of endocrine pathology; therefore, doctors of various specialties, namely dermatologists and therapists, need to know the skin symptoms of endocrine disorders for prompt diagnosis and determination of the optimal patient management tactics in cooperation with an endocrinologist.

Keywords: dermatosis, endocrinopathies, skin lesions, endocrine disorders; dermatological manifestations

For citations: Ladygina D.O., Zheleznyakova A.V., Kruglova L.S. Skin lesions in endocrine diseases. Farmateka. 2021;28(14):15–21. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.15-21

Введение

В патогенезе большинства кожных заболеваний значительная роль принадлежит патологическим процессам, которые происходят во внутренних органах и системах, в частности нарушениям метаболического, гормонального, иммунного гомеостаза [1]. Заболевания эндокринной системы нередко сопровождаются кожными проявлениями, которые могут развиваться параллельно основному заболеванию и могут быть первыми симптомами, на которые обращает внимание пациент из-за значительного влияния на качество жизни [2]. Так, кожа — доступный взору орган, с помощью которого врачи могут диагностировать и контролировать различные сомати-

ческие заболевания, в т.ч. эндокринные. Механизм эндокринологических дерматозов довольно сложный, их спектр проявлений весьма широк [3]. Некоторые кожные высыпания могут проявляться на ранней стадии гормональных нарушений, помогают в своевременной диагностике и лечении основного эндокринного заболевания. Чем раньше будет заподозрена истинная причина кожных проявлений и пациент будет направлен на обследование, тем раньше он начнет патогенетическое, а не симптоматическое лечение. Знание врачом первого контакта (терапевта, врача общей практики, дерматолога и др.) кожных проявлений эндокринологических заболеваний позволит оптимизировать их диа-

гностику и способствовать улучшению оказания медицинской помощи пациентам. В этой статье мы представляем всесторонний обзор современной литературы по вариантам поражения кожи при заболеваниях эндокринной системы.

Заболевания щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) распространены в популяции, в структуре эндокринопатий занимают второе место после сахарного диабета (СД); по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 200 млн человек страдают патологией ЩЖ. Изменения кожи могут быть связаны непосредственно с нарушением

Рис. 1. Ноготь Пламмера, или онихолизис



Рис. 2. Претибиальная микседема



функции ЩЖ и быть выявленными уже на ранней стадии болезни, следовательно, служить одним из клинико-диагностических маркеров заболевания, также могут быть следствием вторичных метаболических расстройств, возникающих при декомпенсации [4].

Гипертиреоз. Гипертиреоз развивается вследствие патологического повышения синтеза и секреции тиреоидных гормонов ЩЖ; основной диагностический критерий гипертиреоза – пониженный уровень тиротропного гормона (ТТГ). Избыток тиреоидных гормонов усиливает термogenesis и основной обмен, обуславливает снижение уровня холестерина в крови и снижение системного сосудистого сопротивления. К осложнениям длительно некомпенсированного тиреотоксикоза относятся похудение, остеопороз, фибрилляция предсердий, эмболические осложнения, сердечно-сосудистые заболевания [5]. Распространенность гипертиреоза в общей популяции составляет 1,2–1,6%. Наиболее частой причиной

стойкого длительного гипертиреоза служат болезнь Грейвса и узловой токсический зоб.

Кожные проявления. Избыток гормонов ЩЖ приводит к чрезмерной стимуляции как α -, так и β -адренергических рецепторов, что выражается различными клиническими реакциями, в т.ч. повышением температуры тела, развитием гипергидроза, который дерматологически проявляется в виде мягкой, эластичной, теплой и влажной кожи [6]. Гипергидроз обычно наблюдается на ладонях и подошвах. При гипертиреозе также характерна эритема ладоней, а в ряде случаев развивается дисхромия кожи (гиперпигментация век, меланодермия по типу болезни Аддисона, витилиго с гиперпигментацией по периферии очагов), припухлость и менискообразное свисание век (симптом Еллинека). Волосы истончаются, становятся жирными, у 20% пациентов может возникать диффузная алопеция. Ногти становятся тонкими и ломкими, иногда формируется т.н. ноготь Пламмера, или онихолизис. Он представляет собой отделение ногтевой пластины от ногтевого ложа (отделенная часть становится белой и непрозрачной, в отличие от розовой полупрозрачности прикрепленной части) (рис. 1) [4].

Описанные выше кожные проявления связаны с избытком гормонов ЩЖ. Также существуют аутоиммунные механизмы поражения кожи, связанные с высоким титром антител к рецептору ТТГ (рТТГ). Данный рецептор обнаружен в коже и соединительной ткани. Стимуляция рТТГ при гипертиреозе приводит к пролиферации мезенхимальной ткани, развиваются локальные слизистые отеки вследствие отложения в коже кислых гликозаминогликанов, в основном гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата. Данный механизм лежит в основе формирования претибиальной микседемы, известной как дерматопатия ЩЖ (может встречаться и при гипотиреозе, тиреоидите Хашимото). Претибиальная микседема встречается у 1–4% пациентов с диффузным токсическим зобом (рис. 2). Кожа передней поверхности голени хрящеподобно утолщается, появляются выпуклые

высыпания телесного или желтовато-коричневого цвета, покрывающие утолщение и уплотнение без ямок с характерным признаком «апельсиновой корки», обусловленным расширением отверстий волосяных фолликулов. Такие бляшки безболезненны. Наиболее частым местом претибиальной микседемы является передняя большеберцовая кость, за которой следуют тыльная сторона стопы и пальцы ног [7]. Кроме того, дерматопатия ЩЖ может проявляться в виде отека нижних конечностей без ямки, который в своей крайней форме проявляется как слоновая болезнь нижней конечности, связанная с препятствием оттока лимфы. Примерно у 20% пациентов с дерматопатией ЩЖ наблюдается акропатия (нарушение сгибания пальцев), что является редким проявлением болезни Грейвса [8].

Гипотиреоз. Гипотиреоз – синдром, обусловленный стойким снижением уровня тиреоидных гормонов в организме (основной диагностический критерий первичного гипотиреоза – повышенный уровень ТТГ). По данным некоторых эпидемиологических исследований, в отдельных группах населения распространенность субклинического гипотиреоза достигает 10–12% [9]. Общие системные признаки гипотиреоза включают непереносимость холода, увеличение массы тела, запоры и депрессию. Наиболее распространенной этиологией развития гипотиреоза является тиреоидит Хашимото, или хронический лимфоцитарный тиреоидит. Эти нарушения сопровождаются увеличением продукции ТТГ гипофизом, что служит основой развития тиреоидной дерматопатии – претибиальной микседемы, результат стимуляции рТТГ в тканях (рис. 2), описанной выше в разделе гипертиреоза.

Кожные проявления. Сниженная адренергическая активность у пациентов с гипотиреозом приводит к низкой скорости метаболизма, что в конечном итоге приводит к холодной и сухой коже [10]. К кожным симптомам гипотиреоза относят сухость кожи, желтушность, вызванную гиперкаротинемией, микседематозный отек лица и/или конечностей и периорбитальный отек,

гипотермию, ломкость и выпадение волос на латеральных частях бровей (симптом Хертога), голове (вплоть до гнездной плешивости и алопеции), в области подмышечных впадин и лобка. При сопутствующей анемии цвет кожи приближается к восковому. Эти изменения формируют синдром гипотиреоидной дерматопии и эктодермальных нарушений. Гистологически выявляют пропитывание тканей муцином. Таким образом, принято считать, что дерматологическая «маска» гипотиреоза включает алопецию, ухудшение структуры кожи, волос и ногтей [11]. На более поздних стадиях у пациентов с тиреодитом Хашимото возможно развитие макроглоссии, расширение носа и утолщение губ, появление эритематозных высыпаний на коже, имитирующих дерматомиозит.

Изменения кожи и ее придатков при гипотиреозе следует дифференцировать от таких заболеваний, как микседематозный лишай, фолликулярный муциноз, амилоидозный лишай, вторичные муцинозы, лимфостаз. Данные заболевания имеют массу схожих с гипотиреозом симптомов, однако в их основе лежат различные патогенетические механизмы.

Гипоталамо-гипофизарная ось

Гипопитуитаризм — это синдром, характеризующийся дефицитом гормонов передней доли гипофиза (ФСГ — фолликулостимулирующего гормона, ЛГ — лютеинизирующего гормона, АКТГ — адренокортикотропного гормона, ТТГ, пролактина, СТГ — соматотропина). Этиология гипопитуитаризма включает как развитие аденомы гипофиза, так и проведение хирургических манипуляций, воздействие лучевой терапии в анамнезе, а также гранулематозную болезнь или черепно-мозговую травму [12].

Кожные проявления гипопитуитаризма зависят от того, какой именно дефицит гормонов присутствует [13]. Снижение уровня ФСГ/ЛГ вызывает вторичный гипогонадизм. У женщин это может приводить к уменьшению ткани груди. У мужчин это часто клинически проявляется как гинекомастия, уменьшение волос в подмышечных впадинах и на лобке и умень-

шение мышечной массы. Снижение уровня АКТГ не вызывает каких-либо специфических кожных проявлений. Снижение ТТГ может вызывать симптомы гипотиреоза, включая сухость кожи и отек лица, описанные выше. Снижение пролактина обычно не вызывает дерматологических проявлений, но может отмечаться снижение потоотделения, уменьшение толщины кожи и повышенная сухость. Относительная потеря пигментации может произойти из-за недостатка меланоцит-стимулирующего гормона [14].

Акромегалия — это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией СТГ у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной систем, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма [15]. Характеризуется повышением уровня СТГ и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Увеличение стимуляции рецептора СТГ вызывает пролиферацию дермальных фибробластов, в то время как ИФР-1 стимулирует синтез кератиноцитов [16].

Кожные проявления при акромегалии характеризуются отложением гликозаминогликанов, что способствует утолщению кожи и мягких тканей, проявляются в огрублении и увеличении лицевых и акральных структур. Развиваются характерные грубые черты лица, включая отечность век, макрогнатию (увеличенную челюсть), макроглоссию (увеличенный язык), увеличенный нос и увеличенную складчатость лба, макродактилию (увеличение пальцев) (рис. 3). Кроме того, примерно у 40% пациентов появляется диффузная гиперпигментация [17]. Реже у пациентов с акромегалией может развиваться черный акантоз, гирсутизм. Вовлечение придатков кожи также может приводить к различным клиническим симптомам. Повышенная продукция сальных и потовых желез проявляется жирной кожей и гипергидрозом, соответствен-

Рис. 3. Гиперкератотические поражения на тыльной стороне кистей рук при акромегалии



но. Поражение волос и ногтей может приводить к гипертрихозу и платонихии (плоский, широкий ноготь) [18].

Поджелудочная железа

Глюкагонома — это злокачественная опухоль α -клеток поджелудочной железы, секретирующая глюкагон, приводящая к развитию гипергликемии, СД и характерной сыпи. Проявления глюкагономы включают потерю массы тела, нормохромную анемию, венозную тромбоземболию, а также желудочно-кишечные и психиатрические проявления.

Кожные проявления. Типичный признак глюкагономы — длительно сохраняющаяся сыпь на коже конечностей, часто ассоциированная с изменениями языка (гладкий, блестящий, ярко-красного цвета) и хейлитом. Эта сыпь является шелушащейся коричнево-красной эритемой с явлениями поверхностного некролиза и обозначается как некротическая мигрирующая эритема, она является ключевым дерматологическим проявлением глюкагономы [19], которое встречается почти у всех пациентов в течение болезни, хотя может отсутствовать (рис. 4). Первоначальная эритема прогрессирует с образованием болезненных зудящих булл в течение 7–14 дней, после разрыва которых образуются корки на пораженных участках, возможна пустулезная трансформация из-за бактериальной суперинфекции. Эритема имеет тенденцию формироваться в паху, а затем распространяется на конечности, бедра, ягодицы и промежность. Эти поражения часто вызы-

Рис. 4. Некролитическая мигрирующая эритема у пациента с глюкозономой



вают зуд и могут быть болезненными [20]. Патогенез связывают с уменьшением триптофана из-за избытка глюкогона, который отвечает за функционирование никотиновой кислоты в плане регуляции клеточного состава, формирования эпидермиса. Также отмечают связь с гипоальбуминемией на фоне глюкогона, что вызывает снижение транспорта цинка и нарушение трофики кожи [21].

Сахарный диабет – распространенное хроническое неинфекционное заболевание, принимающее масштабы эпидемии во всем мире, поражающее множество органов, включая кожу, характеризуется гипергликемией в течение длительного периода времени. По данным литературы, дерматологические проявления СД встречается у 30–70% пациентов в течение жизни, различающиеся по тяжести, патогенезу, степени проявления [22]. Основная роль в развитии поражения кожи при СД принадлежит глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, присутствию хронического воспаления. В сочетании с диабетическими осложнениями могут развиваться различные виды сыпи, пигментные пятна, язвения, а также гнойно-септические осложнения.

Кожные проявления у пациентов с СД могут быть совершенно разными, некоторые из них специфичны (липидный диабетический некробиоз – 0,3–1,6%, диабетические буллы – 0,5%, витилиго, диабетическая дермопатия, диабетический ксантоматоз, диабетическая склередема), другие неспецифичны, связаны с метаболическими изменениями (черный акантоз, гиперпигментация кожи локтей, колен и тыла кистей, рецидивирующие

кожные грибковые или бактериальные инфекции, генерализованный и локализованный кожный зуд) [23]. В данной статье мы не будем подробно останавливаться на кожных проявлениях СД.

Надпочечники

Синдром Иценко–Кушинга (СИК) характеризуется рядом клинических проявлений, возникающих в результате избыточной секреции глюкокортикоидов. Избыток кортизола может быть АКТГ-зависимым или АКТГ-независимым [24].

Кожные проявления СИК весьма специфичны и широко известны клиницистам. Это аномальное распределение жира на теле, лице («лунообразное лицо») и спине («буйволиный горб»), выраженная атрофия кожи с развитием багровых стрий, медленное заживление ран, персистенция стероидной угревой сыпи (мономорфные фолликулярные папулы или пустулы). Избыточный уровень глюкокортикоидов снижает пролиферацию кератиноцитов и фибробластов кожи. Эти изменения препятствуют образованию коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, в конечном итоге способствуют атрофии и хрупкости кожи. Катаболические эффекты глюкокортикоидов также распространяются на подкожную соединительную ткань [25].

Также при СИК в местах трения в области воротника на шее, в области живота, локтей возникает гиперпигментация вследствие отложения меланина, количество которого увеличивается вместе с количеством адренокортикотропного гормона. Характерна вирилизация женщин с развитием гир-

Рис. 5. Гиперпигментация с элементами витилиго у пациентки с болезнью Аддисона



сутизма в связи с усилением продукции андрогенов корой надпочечников [26]. **Болезнь Аддисона** – это медленно развивающаяся и обычно прогрессирующая дисфункция коры надпочечников, характеризуется дефицитом глюко- и минералокортикоидов. Также ее называют «бронзовая болезнь» из-за характерной пигментации кожи. При этом состоянии по механизму отрицательной обратной связи увеличивается продукция АКТГ и его предшественника проопиомеланокортина. В результате протеолиза проопиомеланокортина кроме АКТГ образуется и меланоцитстимулирующий гормон, который обуславливает гиперпигментацию кожи и слизистых оболочек [27].

Кожные проявления пациентов с болезнью Аддисона проявляются генерализованной гиперпигментацией, приобретающей бронзовый, коричневый или грязно-серый оттенок. Сначала темнеют открытые части тела, наиболее подверженные действию солнца (лицо, шея, руки), а также места, которые и в норме более сильно пигментированы (соски, мошонка, наружные половые органы). Большую диагностическую ценность имеет потемнение кожи в местах трения и видимых слизистых оболочек. Характерна гиперпигментация ладонных линий. В ряде случаев определяется гиперпигментация слизистых оболочек губ, десен, неба. Специфический признак бронзовой болезни – гиперфункция клеток мальпигиевого слоя, выражающаяся в обильном отложении меланина. У пациентов с болезнью

Аддисона повышен риск других аутоиммунных состояний, включая витилиго, которое встречается примерно у 10% пациентов (рис. 5) [2].

Андрогенная ось

Гиперандрогения определяется как избыток андрогенов у женщин, наиболее частой причиной служит синдром поликистозных яичников (СПКЯ), другие причины включают врожденную гиперплазию надпочечников, а также опухоли яичников и надпочечников [28].

Кожные проявления при гиперандрогении включают гирсутизм, вульгарные угри и себорею, андрогенную алопецию. Гирсутизм определяется как чрезмерный рост конечных волос по мужскому типу, включая область бороды (лицо и шея), спину, грудь и нижнюю часть живота [29]. Кожа становится утолщенной и грубой [30]. Другие частые проявления этого расстройства включают черный акантоз, вызванный инсулинорезистентностью и гиперинсулинизмом.

Наследственные эндокринные синдромы

Аутоиммунные полигланулярные синдромы (АПС)

АПС 1-го типа обычно манифестирует в детском возрасте (10–12 лет) и является моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием (мутация гена AIRE). В состав АПС 1-го типа классически входят такие заболевания, как гранулематозный кандидоз (кандидиамикоз кожи и слизистых оболочек), гипопаратиреоз и хроническая надпочечниковая недостаточность, в 7–10% случаев присоединяются изменения функций ЩЖ [31].

Кожные проявления. Помимо обязательного компонента, кандидоза, для пациентов с АПС 1-го типа характерны алопеция (30%), витилиго (5%), дистрофия ногтевых пластин (05–3%).

АПС 2-го типа ассоциирован с нарушениями в области HLA-гаплотипов. Компонентами АПС 2-го типа являются надпочечниковая недостаточность и/или СД 1 типа, поражение ЩЖ [31].

Кожные проявления характеризуются возможным появлением витилиго и алопецией. Алопеция при

АПС-2 может быть как гнездовой, так и тотальной, или универсальной. Депигментированные пятна обусловлены отсутствием меланоцитов. В ряде случаев развитию витилиго предшествует появление невусов Сеттона. Хроническая надпочечниковая недостаточность, входящая в состав АПС 2-го типа, проявляется наличием бронзовой окраски кожи, механизм развития которой соответствует болезни Аддисона [27].

АПС 3-го типа представляет собой комбинацию заболеваний ЩЖ с одним или несколькими другими аутоиммунными заболеваниями как эндокринного, так и неэндокринного спектра, причем в подтип 3С АПС 3-го типа входят витилиго, алопеция, в подтип 3D – дискоидная красная волчанка, синдромы Шарпа и Шегрена, васкулиты. Все эти заболевания имеют соответствующие кожные проявления [28].

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН)

МЭН 1-го типа – генетическое аутосомно-доминантное заболевание, которое возникает в результате инактивации гена – супрессора опухоли менинга. Для МЭН1 характерны опухолевые поражения нескольких эндокринных желез: аденомы паращитовидной железы, опухоли островков поджелудочной железы и опухоли передней доли гипофиза [4].

Кожные проявления служат диагностическим критерием для синдрома МЭН1. Ангиофибромы встречаются более чем у 80% пациентов, при этом чаще всего локализируются на лице. Коллагеномы бывают у более 70% пациентов, возникают в верхней части туловища, шеи и плечи. Липомы развиваются в среднем у 30% пациентов, располагаются на туловище, конечностях и волосистой части головы [7].

МЭН 2-го типа возникает из-за активирующих мутаций в протоонкогене RET. Медулярная карцинома ЩЖ и феохромоцитомы распространены как в МЭН2а-, так и в МЭН2b-типов. Кроме того, аденомы паращитовидной железы часто встречаются при МЭН2а (10–15%), а невриномы слизистой оболочки – при МЭН2b [29]. Распространенность обоих типов МЭН2а и МЭН2b составляет пример-

Рис. 6. Проявления кандидоза при АПС 1-го типа, угловой хейлит, поражение *Candida albicans*



но 1 на 35 тыс. человек, при этом МЭН2а встречается намного чаще.

Кожные проявления МЭН2а связаны с развитием амилоидного лихена, который представляет собой мезенхимальный диспротеиноз с отложением амилоида в коже, встречается в половине случаев МЭН2а. Обычно располагаются между лопатками или на разгибательных поверхностях конечностей. Первым симптомом часто является зуд, что приводит к расчесыванию пораженных участков, вызывая повреждение кератиноцитов. Поврежденный кератиноцит затем дегенерирует и приводит к характерным чешуйчатым, пигментным и папулезным поражениям кожи [33]. МЭН2b сочетается с множественными невринами слизистых оболочек, нейрофиброматозом 1-го типа [4]. Они представляют собой бородавчатые папулы и узелки, могут присутствовать на губах, придавая им неправильный вид, а также на передней трети языка и слизистой оболочке щек и на внутреннем веке, придавая ему утолщенный вид.

Заключение

Эндокринные заболевания помимо поражения внутренних органов-мишеней могут приводить к изменениям функции и морфологии кожи, что отражается в сложной симптоматике. Врач-дерматолог или терапевт часто первым встречается с кожными симптомами эндокринного заболевания, поэтому важно вовремя оценить патогенез и этиологию дерматоза, чтобы

пациенты могли получать этиотропное, а не симптоматическое лечение. В ряде клинических ситуаций именно кожные проявления эндокринопатий имеют решающее значение для поста-

новки клинического диагноза. Таким образом, распознавание кожных проявлений эндокринных нарушений важно как для дерматологов, так и для врачей других специальностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Трухан Д.И., Викторова И.А., Багешева Н.В. Изменения кожи при соматических заболеваниях. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;8-5:736-40. [Truhan D.I., Viktorova I.A., Bagisheva N.V. skin changes in case of somatic diseases. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016;8-5:736-40 (In Russ.).]
2. Raj R., Elshimy G., Mishra R., et al. Dermatologic Manifestations of Endocrine Disorders. *Cureus*. 2021;13(9):e18327. Doi: 10.7759/cureus.18327.
3. Рузиева С.Х. Дерматологические проявления эндокринных заболеваний. *Вестник современных исследований*. 2018;6.1(21):85-90. [Ruzieva S.H. Dermatological manifestations of endocrine diseases. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2018;6.1(21):85-90 (In Russ.).]
4. Трошина Е.А. Поражения кожи при заболеваниях щитовидной железы и синдромах, включающих тиреоидную патологию. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):60-3. [Troshina E.A. Skin lesions in thyroid diseases and syndromes associated with thyroid pathology. *Consilium Medicum*. 2020;22(7):60-3 (In Russ.). Doi: 10.26442/20751753.2020.7.200289.
5. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2020;16(1):4-20. [Fadееv V.V. Review of European Thyroid Association Guideline (2018) for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2020;16(1):4-20 (In Russ.). doi: 10.14341/ ket12474.
6. Safer J.D. Thyroid hormone action on skin. *Dermatoendocrinol*. 2011;3:211-15. Doi: 10.4161/derm.3.3.17027.
7. Lause M., Kamboj A., Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):300-12. Doi: 10.21037/tp.2017.09.08.
8. Fatourehchi V., Ahmed D.D., Schwartz K.M. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5435-41. doi: 10.1210/2002-020746.
9. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. *Медицинский совет*. 2013;4-2:76-81. [Fadееv V.V. Modern principles of diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Medsinskiy sovet*. 2013;4-2:76-81. (In Russ.).]
10. Mancino G., Miro C., Di Cicco E., Dentice M. Thyroid hormone action in epidermal development and homeostasis and its implications in the pathophysiology of the skin. *J. Endocrinol. Invest*. 2021;44(8):1571-79. Doi: 10.1007/s40618-020-01492-2.
11. Качук Ю.В. Поражение кожи при нарушениях функции щитовидной железы. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2013;1-4:228-32. [Kachuk Yu.V. Skin lesion in case of thyroid dysfunction. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*. 2013;1-4:228-32. (In Russ.).]
12. Higham C.E., Johannsson G., Shalet S.M. Hypopituitarism. *Lancet*. 2016;388:2403-15. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30053-8.
13. Theoharides T.C., Stewart J.M., Taracanova A., et al. Neuroendocrinology of the skin. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):287-94. Doi: 10.1007/s11154-016-9369-9.
14. Demirkesen C. Skin Manifestations of Endocrine Diseases. *Turk Patol Derg*. 2015;31(Suppl. 1):145-54. Doi: 10.5146/tpath.2015.01321.
15. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(6):4-18. [Dedov I.I., Molitvoslova N.N., Rozhinskaia L.Ya., Melnichenko G.A. Federal clinical guidelines for the clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment of acromegaly. *Problemy Endokrinologii*. 2013;59(6):4-18. (In Russ.).]
16. Ben-Shlomo A., Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol*. 2006;24(4):256-59. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.04.011.
17. Sandru F., Popa A., Raduranu D.N., et al. Skin anomalies in acromegalic patients (Review of the practical aspects). *Exp Ther Med*. 2021;22(5):1330. Doi: 10.3892/etm.2021.10765.
18. Degirmençtepe E.N., Gungor S., Kocaturk E., et al. Dermatologic manifestations of acromegaly: A case in point and a focused review. *Dermatol On-line J*. 2017;23(8):13030/qt50s903qh.
19. John A.M., Schwartz R.A. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2016;30:2016-22. Doi: 10.1111/jdv.13752.
20. Jabbour S.A. Skin manifestations of hormone-secreting tumors. *Dermatol Ther*. 2010;23(6):643-50. Doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01369.x.
21. Тлиш М.М., Глузмин М.И., Кузнецова Т.Г. Некролитическая эритема: казуистика? *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;6:73-6. [Tlish, M.M. Gluzmin M., Kuznetsova T. Necrolytic erythema: oddities. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011;6:73-6. (In Russ.).]
22. Rosen J., Yosipovitch G. Skin Manifestations of Diabetes Mellitus. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; January 4, 2018.
23. Mendes A.L., Miot H.A., Haddad V. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):8-20. Doi: 10.1590/abd1806-4841.20175514.
24. Lacroix A., Feelders R.A., Stratakis C.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913-27. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
25. Jabbour S.A. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(5):315-31. Doi: 10.2165/00128071-200304050-00003.
26. Quatrano N.A., Loechner K.J. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(4):487-93. Doi: 10.1097/MOP.0b013e3283255a31b.
27. Mirza F.N., Leventhal J.S. The rash in life-threatening metabolic and endocrine disorders. *Clin Dermatol*. 2020;38(1):79-85. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.10.018.
28. Feingold K.R., Elias PM. Endocrine-skin interactions. Cutaneous manifestations of adrenal disease, pheochromocytomas, carcinoid syndrome, sex hormone excess and deficiency, polyglandular autoimmune syndromes, multiple endocrine neoplasia syndromes, and other miscellaneous disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19(1 Pt. 1):1-20.
29. Hafsi W., Badri T. Hirsutism. 2021 Aug 7. In:

- StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29262139.
30. Saric-Bosanc S., Clark A.K., Sivamani R.K., Shi Y.Y. The role of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)-like axis in inflammatory pilosebaceous disorders. *Dermatol. On-line J.* 2020;26(2):13030/qt8949296f.
31. Stratakis C.A. Hereditary syndromes predisposing to endocrine tumors and their skin manifestations. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:381–88. Doi: 10.1007/s11154-016-9401-0
32. Laati J.M., van der Wilt R.B., Pieterman C.R., et al. *MEN1* redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016;14:182. Doi: 10.1186/s12916-016-0708-1.
33. Scapinelli J.O., Ceolin L., Puffales M.K., et al. *MEN2A*-related cutaneous lichen amyloidosis: report of three kindred and systematic literature review of clinical, biochemical and molecular characteristics. *Fam Cancer.* 2016;15:625–33. Doi: 10.1007/s10689-016-9892-6.

Поступила / Received: 28.10.2021

Принята в печать / Accepted: 03.12.2021

Автор для связи: Дарья Олеговна Ладыгина, к.м.н., зав. отделением эндокринологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, главный внештатный эндокринолог Главного медицинского Управления делами Президента РФ, Москва, Россия; ladygina.do@gmail.com
Corresponding author: Daria O. Ladygina, Cand. Sci (Med.), Head of the Department of Endocrinology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Chief External Expert in Endocrinology of the Main Medical Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia; ladygina.do@gmail.com

ORCID/eLibrary SPIN-код:

Ладыгина Д.О., <https://orcid.org/0000-0001-6418-7060>; eLibrary SPIN-код: 7958-9435

Железникова А.В., <https://orcid.org/0000-0002-9524-0124>; eLibrary SPIN-код: 8102-1779

Круглова Л.С., <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; eLibrary SPIN-код: 1107-4372

ПОДПИСКА

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2022 год:

1 200
рублей

Оформить подписку Вы можете на сайте www.bionika-media.ru или обратившись по телефону: **8(495) 786-25-41** и по e-mail: podpiska@bionika.ru

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК



Реклама

bionika media

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

© Л.С. Круглова, Н.О. Переверзина, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.22-26>

Эффективность раннего назначения блокаторов интерлейкина-17 в терапии аксиальных поражений при псориатическом артрите

Л.С. Круглова, Н.О. Переверзина

Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

The effectiveness of early administration of interleukin-17 blockers in the treatment of axial lesions in psoriatic arthritis

L.S. Kruglova, N.O. Pereverzina

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

В настоящее время ведутся исследования по оценке эффективности нетакимаба не только при псориазе и псориатическом артрите, но и при аксиальном спондилоартрите. Результаты исследований подтверждают эффективность препарата в отношении энтезитов, дактилитов, аксиального поражения. В данном сообщении представляем клинический опыт применения нетакимаба в терапии тяжелого вульгарного псориаза, инверсного псориаза и псориатической ониходистрофии, а также его эффективность при ранних проявлениях аксиальных поражений псориатического артрита.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, спондилоартрит, блокатор ИЛ-17А, нетакимаб, раннее назначение генно-инженерной биологической терапии

Для цитирования: Круглова Л.С., Переверзина Н.О. Эффективность раннего назначения блокаторов интерлейкина-17 в терапии аксиальных поражений при псориатическом артрите. Фарматека. 2021;28(14):22–26. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.22-26

Currently, studies on evaluation of the effectiveness of netakimab not only in psoriasis and psoriatic arthritis, but also in axial spondyloarthritis are underway. Research results confirm the effectiveness of the drug in enthesitis, dactylitis, axial lesions. In this report, we present the clinical experience of using netakimab in the treatment of severe psoriasis vulgaris, inverse psoriasis and psoriatic onychodystrophy, as well as its effectiveness in the early manifestations of axial lesions of psoriatic arthritis.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, spondyloarthritis, IL-17A blocker, netakimab, early prescription of genetically engineered biologic drugs

For citations: Kruglova L.S., Pereverzina N.O. The effectiveness of early administration of interleukin-17 blockers in the treatment of axial lesions in psoriatic arthritis. Farmateka. 2021;28(14):22–26. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.22-26

Актуальность проблемы

Качество жизни пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями значительно ухудшается по мере прогрессирования патологического процесса. Псориатическая болезнь, при которой поражаются в т.ч. костно-суставные структуры, к сожалению, зачастую диагностируется поздно, особенно если отсутствуют кожные проявления. Прогрессирование псориатического артрита (ПсА) приводит к необратимым изменениям и инвалидизации, выраженно ухудшая качество жизни пациента и повышая риск развития тяжелых депрессивных состояний [1]. До 70% больных ПсА имеют аксиальные поражения [2, 3]. Более того, в таких случаях боль не всегда коррелирует с тяжестью воспаления или рентгенологическими показателями заболевания [4]. Интересно, что ПсА развивается у каждого четвертого пациента с псориазом гладкой кожи

[5]. Поэтому возрастает роль дерматовенерологов в решении проблемы ранней диагностики ПсА и оптимизации терапевтических тактик. В многочисленных исследованиях доказано, что ключевую роль в развитии энтезитов, раннего воспаления периферических и межпозвоночных суставов, костного повреждения играет именно интерлейкин-17А (ИЛ-17А).

Ингибиторы ИЛ-17А демонстрируют эффективность при лечении многих патологических состояний, включая псориаз кожи, энтезит, синовит, спондилит. Кроме того, блокаторы ИЛ-17 предотвращают развитие эрозий костей, аномальных очагов формирования костной ткани, что демонстрирует важную роль в терапии ПсА [6]. Поэтому в настоящее время не только ведутся исследования по оценке эффективности ингибиторов ИЛ-17А в лечении псориаза и ПсА, но и обсуждается возможность их раннего назначе-

ния при доклинической стадии аксиальных поражений с целью предупреждения прогрессирования патологического процесса и инвалидизации [7, 8].

Нетакимаб представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело иммуноглобулина-G1 (IgG1) против ИЛ-17А с модифицированным фрагментом Fc и областями CDR. В III фазе клинического исследования безопасности и эффективности применения нетакимаба в дозе 120 мг от 194 пациентов с G1 (ClinicalTrials.gov ID NCT03598751) получены данные об эффективности нетакимаба в отношении суставных проявлений артрита: достижение ответа со стороны периферических суставов на 24-й неделе терапии отмечено у 82,5%, полное разрешение энтезитов и дактилитов – у 63 и 77% пациентов соответственно [9]. Нетакимаб вызывает выраженный эффект в отношении аксиальных проявлений ПсА, а достижение ACR20

(American College of Radiology) на 24-й неделе наблюдается у 82% больных [9]. Нетакимаб демонстрирует сохранение высокой эффективности в отношении псориатического спондилита к году терапии: BASDAI <4 у 83% пациентов. В III фазе клинического исследования оценивалась безопасность и эффективность применения нетакимаба в дозе 120 мг для 228 пациентов с анкилозирующим спондилитом (ClinicalTrials.gov ID NCT03447704). Результаты исследования показывают, что лечение нетакимабом привело к снижению активности спондилита, улучшению функциональных и метрولوجических показателей, улучшению качества жизни. Уровни С-реактивного белка (СРБ) значительно снизились к 4-й неделе по сравнению с исходным уровнем и оставались на достигнутом уровне до 16-й недели. Кроме того, уже после 1-й инъекции отмечено выраженное уменьшение боли в спине [10].

Многочисленные исследования подтверждают быстрое и значительное уменьшение боли в спине при спондилоартрите и ПсА при использовании ингибиторов ИЛ-17А [11, 12]. Такие клинические исследования, как FUTURE и PSARTROS, также сообщают об эффективности раннего применения ингибиторов ИЛ-17А в терапии ПсА. У 80% пациентов на фоне терапии ингибитором ИЛ-17А имеет место полное разрешение дактилитов и более чем у 70% пациентов наблюдаются полное разрешение энтезитов [13], а также клиническая ремиссия синовитов, остановка катаболических и анаболических изменений костей [14]. Кроме того, при терапии ингиби-

торами ИЛ-17А 60% пациентов с ПсА и аксиальными артритами ASAS20 достигали уже на 12-й неделе [15]. Через 24 недели терапии разрешение синовита, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), коррелировало с оценкой пациентами боли в суставах (с учетом визуальной аналоговой шкалы).

Нежелательными явлениями при использовании ингибиторов ИЛ-17А являются инфекционные заболевания. Однако в исследовании ASTERA не было обнаружено различий в частоте инфекций в группах нетакимаба по сравнению с плацебо [10]. Достоверное снижение артралгии, синовита и воспаления, по данным МРТ, а также отсутствие прогрессирования эрозий у пациентов с псориазом и очень ранним ПсА дают возможность обоснования ранней терапии нетакимабом с целью предотвращения прогрессирования ПсА [5].

В данной статье представляем серию клинических случаев (n=10) терапии пациентов с тяжелым псориазом и доклинической стадией ПсА препаратом нетакимаб. В ходе обследования на приеме дерматовенеролога выявлены жалобы со стороны костно-суставного аппарата (боли и/или скованность в области позвоночника в покое, боли в пятках при ходьбе, отеки пальцев рук). Опросник mPEST соответствовал 3 баллам и более. Ни у одного из больных до настоящего обращения не был диагностирован ПсА. Пациенты были направлены к ревматологу, где после дообследования подтверждался диагноз ПсА на доклинической стадии. Данным пациентам назначен нетакимаб по показаниям: распространенный

бляшечный псориаз средней или тяжелой степени в дозе 120 мг, после индукционного периода (3 недели) поддерживающая терапия проводилась в той же дозе 1 раз в месяц. Период наблюдения составил 1 год. Информация о пациентах представлена в *таблице*.

К моменту первой контрольной точки (после инициации) у пациентов наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации и шелушения элементов, а также регресс мелких очагов (достижение PASI-50–75, см. *рисунок*). В дальнейшем отмечалось нарастание эффекта: достижение PASI-100 – 4 из 8 и PASI-90 – 4 из 8 пациентов. Имело место существенное улучшение состояния ногтей по индексу NAPSI начиная с 12-й недели и нарастающее на протяжении года терапии – редукция индекса на 89%.

Кроме того, у пациентов наблюдалось выраженное снижение скованности, болевых ощущений в позвоночнике и в суставах (коленные, голеностопные), а также уменьшение отечности в проекции суставов. К концу периода наблюдений по данным ультразвукового исследования отмечено уменьшение исходного утолщения ахиллова сухожилия, кальцификации, синовиальный выпот не определялся, т.е. разрешение энтезитов. При обследовании у пациентов выявляли МРТ-неактивный сакроилеит, разрешение дактилитов и синовитов.

У всех пациентов улучшились показатели качества жизни (оценка согласно ДИКЖ – Дерматологическому индексу качества жизни, см. *рисунок*) и увеличилась физическая активность.

Таблица Клинические данные пациентов

№	Фенотипы псориаза	BSA	PASI	NAPSI	Боль/скованность в спине/шее в покое	Опухлость пальцев	Боли в пятке	ASAS	МРТ-активный сакроилеит
1	Вульгарный	21	17,4	14	+	-	-	-	-
2	Вульгарный	26	24,6	35	+	+	+	+	+
3	Вульгарный	16	12,6	26	-	-	+	-	-
4	Вульгарный	18	11,6	0	+	-	+	+	+
5	Вульгарный	18	14,0	11	+	-	+	-	-
6	Вульгарный	24	21,6	10	+	+	+	+	+
7	Вульгарный	12	7,2	0	-	+	+	-	-
8	Вульгарный + Инверсный	19	16,2	0	+	+	+	+	+
9	Псориатическая ониходистрофия	-	-	55	+	-	-	+	+
10	Псориатическая ониходистрофия	-	-	42	-	-	-	-	-

Рис. Динамика индексов PASI и ДИКЖ (баллы) на фоне применения нетакимаба



Заключение

Псориаз – хроническое системное иммуновоспалительное заболевание с широким спектром клинических проявлений, вариантов течения и исходов [16]. Лечение больных псориазом в соответствии с концепцией достижения конечных целей – это как можно более раннее начало терапии и соблюдение клинических рекомендаций, которые основываются на использовании методов с высокой доказательной базой. На сегодняшний день у пациентов даже с небольшими поражениями кожи отмечается очень низкий уровень качества жизни, пациенты считают свою болезнь большой проблемой в повседневной жизни. В настоящее время целью терапии считается достижение полного или почти полного очищения кожного покрова (PASI-90–PASI-100) [17]. Псориатическая болезнь затрагивает не только кожу, но и суставы; в этих случаях заболевание характеризуется прогрессирующим течением и может приводить

к инвалидизации. При этом у каждого четвертого пациента с псориазом развивается ПсА [5]. До 70% больных ПсА имеют аксиальные поражения [2, 3].

По данным ряда авторов, при исследовании с применением МРТ признаки энтезопатий присутствуют более чем у 90% пациентов с псориазом без признаков ПсА [18]. У 40% пациентов с псориазом без клинических признаков ПсА обнаруживаются энтезиты и синовиты (данные УЗИ) [19]. Таким образом, у пациентов с псориазом существует проблема задержки постановки диагноза ПсА. В то же время ПсА развивается с течением времени и до развернутой клинической картины отмечается субклиническая стадия, когда возможности генно-инженерной терапии можно рассматривать с позиции вторичной профилактики ПсА. В этом плане именно ингибиторы ИЛ-17А являются наиболее приемлемой стратегией в тактике ведения пациентов данной категории, т.к. ИЛ-17А –

ключевой в патогенезе и псориаза, и ПсА.

До недавнего времени ингибиторы фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) были единственным вариантом лечения для пациентов с ПсА и аксиальным спондилоартритом. Однако до 30–40% пациентов со спондилоартритом имеют недостаточный эффект или не переносят терапию препаратами анти-ФНО-α [20]. Недавно было доказано, что ключевую роль в развитии энтезитов, раннего воспаления периферических и межпозвоночных суставов, костного повреждения играет именно ИЛ-17А. Нетакимаб – полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к ИЛ-17А. Данный генно-инженерный биологический препарат используется в лечении псориаза средней и тяжелой степени, ПсА и анкилозирующего спондилита.

В настоящее время многие специалисты поднимают тему раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов при аксиальных поражениях, энтезитах и дактилитах с целью предупреждения инвалидизации. В данном сообщении мы представили клинический опыт применения нетакимаба в терапии тяжелого вульгарного псориаза, инверсного псориаза и псориатической ониходистрофии, а также его эффективность при ранних проявлениях аксиальных поражений на фоне ПсА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957–70. Doi: 10.1056/NEJMr1505557.
- Cohen J.M., Husni M.E., Qureshi A.A., Merola J.F. Psoriatic arthritis: It's as easy as «PSA». *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):905–6. Doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.008.
- Queiro R., Belzunegui J., Gonzalez C., et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthropathy. A retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2002;21(1):10–3. Doi: 10.1007/s100670200003.
- Blachier M., Canouï-Poitrine F., Dougados M., et al. Factors associated with radiographic lesions in early axial spondyloarthritis. Results from the DESIR cohort. *Rheumatol. (Oxford).* 2013;52(9):1686–93. Doi: 10.1093/rheumatology/ket207.
- Kampylafka E., Simon D., d'Oliveira I., et al. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation-data from the prospective IVEPSA study. *Arthr Res Ther.* 2019;21(1):178. Doi: 10.1186/s13075-019-1957-0.
- McGonagle D.G., McInnes I.B., Kirkham B.W., et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):e12. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1167–78. Doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356.
- Абдулганиева Д.И. и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. *Позиция экспертов. Современная ревматология.* 2020;14:3. [Abdulganieva D.I. et al. Early prescription of genetically engineered biological preparations for immunoinflammatory diseases: opportunities and prospects. *The position of the experts.*



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ЭФФЕКТИВЕН
В ОТНОШЕНИИ ВСЕХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

АРТРИТ

82%

пациентов достигли
ответа по ACR20[®]

ПСОРИАЗ

83%

пациентов достигли
ответа по PASI75[®]

ЭНТЕЗИТ

63%

пациентов достигли
разрешения энтезита[®]

ДАКТИЛИТ

77%

пациентов достигли
разрешения дактилитов[®]

**ВЫРАЖЕНО СНИЗИЛАСЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ
АКСИАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ[®]**

на 24 неделе терапии

[®]BioCad Data on File, 2019

BCD-085-B-PATERA. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-085 у пациентов с псориатическим артритом.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра[®]

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарат Эфлейра[®].

Краткое описание препарата Эфлейра[®]:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение ближнего псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита и рецидивирование при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита и рецидивирование при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реактивации после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

Режим дозирования:

• Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
• Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
• Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

Особые указания:

- Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВПЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.
- Перед назначением препарата Эфлейра[®] и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра[®].
- При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра[®] следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.
- Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.
- Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра[®], так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовало прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на гепатит. Неустойчивость зубовидная.
Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра[®] при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка специфических антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующие антитела выявлено не было.
Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенной от света емкости. Не замораживать!
Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

Для получения более подробной информации относительно препарата и условий применения, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Эфлейра[®]. ЗАО «БИОКАД», Россия

ACR20 – индекс оценки уменьшения симптомов артрита (20% улучшение)
PASI75 – % пациентов, достигших 75% улучшения в отношении проявлений псориаза

RU-EFLP001K9-23-072020 PEK/YAMA

BIOSCAD
Biotechnology Company

- Sovremennaya revmatologiya. 2020;14(3). (In Russ.))*
8. Alinaghi F, Calov M, Kristensen L.E., et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):251–265.e19. Doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.*
 9. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лила А.М. и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориазическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):480–88. (Korotaeva T.V., Mazurov V.I., Lila A.M., et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results from a phase III PATERA clinical trial. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2020;58(5):480–88. (In Russ.))*
 10. Erides S., Nasonov E., Kunder E., et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin Exp Rheumatol. 2020;38(1):27–34.*
 11. Deodhar A., Conaghan PG., Kvien TK., et al. Secukinumab provides rapid and persistent relief in pain and fatigue symptoms in patients with ankylosing spondylitis irrespective of baseline C-reactive protein levels or prior tumour necrosis factor inhibitor therapy: 2-year data from the measure 2 study. *Clin Exp Rheumatol. 2019;37(2):260–69.*
 12. McInnes I.B., Mease PJ., Schett G., et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study. *Arthr Res Ther. 2018;7,20(1):113. Doi: 10.1186/s13075-018-1610-3.*
 13. McInnes I.B., Mease PJ., Ritchlin CT., et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatol. (Oxford). 2017;56(11):1993–2003. Doi: 10.1093/rheumatology/kez301.*
 14. Kampylafka E., d'Oliveira L., Linz C., et al. Resolution of synovitis and arrest of catabolic and anabolic bone changes in patients with psoriatic arthritis by IL-17A blockade with secukinumab: results from the prospective PSARTROS study. *Arthr Res Ther. 2018;20(1):153. Doi: 10.1186/s13075-018-1653-5.*
 15. Baralakis X., et al. Secukinumab Improves Axial Manifestations in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to NSAIDs: Primary Analysis of the MAXIMISE trial PsA and Axial Manifestations. (12 Week Primary Analysis of MAXIMISE) ORAL #OP0235.
 16. Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. *Lancet. 2015;386(9997):983–94. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.*
 17. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предикторы псориазического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. *Клиническая дерматология и косметология. 2020;19(3):289–96. (Kruglova L.S., L'vov A.N., Pushkina A.V. Risks and predictors of psoriatic arthritis in psoriasis and issues of early prescription of genetically engineered biological drugs. Klinicheskaya dermatologiya i kosmetologiya. 2020;19(3):289–96. (In Russ.))*
 18. Yasser E., et al. Knee Enthesitis and Synovitis on Magnetic Resonance Imaging in Patients with Psoriasis without Arthritic Symptoms. *J Rheumatol. 2012;39(10):1979–86. Doi: 10.3899/jrheum.120301.*
 19. Sande N.K., Bayesen P., Aga A.B., et al. Development and reliability of a novel ultrasonographic joint-specific scoring system for synovitis with reference atlas for patients with juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open. 2021;7(2):e001581. Doi: 10.1136/rmdopen-2021-001581.*
 20. Maldonado-Ficco H., Perez-Alamino R., Maldonado-Cocco J.A. Secukinumab: a promising therapeutic option in spondyloarthritis. *Clin Rheumatol. 2016;35(9):2151–61. Doi: 10.1007/s10067-016-3350-6.*

Поступила / Received: 08.11.2021

Принята в печать / Accepted: 13.12.2021

Автор для связи: Лариса Сергеевна Круглова, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия, kruglovals@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Corresponding author: Larisa S. Kruglova, Dr. Sci (Med.), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia; kruglovals@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

© Коллектив авторов, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.27-33>**Синегнойная инфекция кожи: краткий обзор литературы и собственный опыт**А.Б. Яковлев¹, О.А. Голанова², М.К. Муса³, С.В. Мысина³, Ю.Ю. Жолинская³¹ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия² ООО «Делайт-Ланцет», клиника «Ланцет-Центр», Москва, Россия³ ГКБ № 67, Москва, Россия**Pseudomonas skin infection: a brief literature review and authors' own experience**A.B. Yakovlev¹, O.A. Golanova², M.K. Musa³, S.V. Mysina³, Yu.Yu. Zholinskaya³¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs,

Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

² OOO Delight-Lancet, Lancette-Center Clinic, Moscow, Russia³ City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia

Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) является одной из самых опасных оппортунистических инфекций. Среди кожных проявлений она наиболее часто приводит к развитию таких заболеваний, как гангрена Фурнье, гангренозная эктима; служит причиной формирования хронических ран. В связи с наличием резистентности *P. aeruginosa* к различным антибактериальным препаратам вопрос лечения синегнойной инфекции продолжает оставаться трудной задачей для врачей всего мира. Рассмотрен клинический случай больного с диагнозом «синегнойная инфекция кожи, генерализованная папулопустулезная форма, эктима левой голени и стопы».

Ключевые слова: синегнойная инфекция, *Pseudomonas aeruginosa*, гангрена Фурнье, гангренозная эктима, патогенность

Для цитирования: Яковлев А.Б., Голанова О.А., Муса М.К., Мысина С.В., Жолинская Ю.Ю. Синегнойная инфекция кожи: краткий обзор литературы и клинический случай. Фарматека. 2021;28(14):27–33. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.27-33

Pseudomonas aeruginosa is one of the most dangerous opportunistic infections. Among the skin manifestations, it most often leads to the development of diseases such as Fournier's gangrene, ecthyma gangrenosum, and causes the formation of chronic wounds. Due to the resistance of *P. aeruginosa* to various antibacterial drugs, the treatment of pseudomonas infection continues to be a difficult task for doctors around the world. A clinical case of a patient with a diagnosis of pseudomonas skin infection, generalized papulopustular form, ecthyma of the left leg and foot is discussed.

Keywords: pseudomonas infection, *Pseudomonas aeruginosa*, Fournier's gangrene, ecthyma gangrenosum, pathogenicity

For citations: Yakovlev A.B., Golanova O.A., Musa M.K., Mysina S.V., Zholinskaya Yu. Yu. *Pseudomonas* skin infection: a brief literature review and authors' own experience. *Pharmateca*. 2021;28(14):27–33. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.27-33

Введение

Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) – условно-патогенный микроорганизм, вызывающий гнойно-септические оппортунистические инфекции. Таксономическое положение: царство Bacteria, класс γ -Proteobacteria, порядок Pseudomonadales, семейство Pseudomonadaceae. Это аэробная грамотрицательная неспорообразующая палочка рода *Pseudomonas*. Род включает около 200 видов бактерий. В настоящее время *P. aeruginosa* рассматривается как один из основных возбудителей нозокомиальных инфекций наряду с *P. stutzeri*, *P. fluorescens*, *P. putida* [1–3].

Свое название возбудитель получил благодаря сине-зеленой окраске, выявляемой при культивировании. Впервые Charles-Emmanuel Sedillot

(1850), французский хирург, автор термина «микроб», обратил внимание на изменение цвета хирургических повязок, наложенных на раневую поверхность больного. Повторно к теме сине-зеленой окраски повязок вернулся немецкий ученый А. Lücke (1862). И наконец Carle Gessard (1882) в своем труде «о сине-зеленом окрашивании бинтов» описал данный микроорганизм, выделенный им из кожных ран двух пациентов с голубовато-зеленым гноем [3, 4]. С. Gessard же дал и название новому микроорганизму «*Bacillus pyocyaneus*». Название роду «*Pseudomonas*» дал Walter Migula (1894).

P. aeruginosa распространена повсеместно! Комфортными условиями существования синегнойной палочки являются повышенная влажность и устойчивый температурный режим около 37°C (хотя могут размножаться

в широком диапазоне температур – от 4° до 42°C), которые как раз создаются в лечебно-профилактических учреждениях. *P. aeruginosa* выделяют из медицинского оборудования, уретральных катетеров, увлажнителей, физиотерапевтических ванн [3, 5]. В дистиллированной воде *P. aeruginosa* может жить и размножаться в течение 2,5 месяцев.

Возбудитель участвует в развитии нозокомиальных инфекций, от которых ежегодно страдают более 2 млн пациентов [6]. В первую очередь это больные муковисцидозом, хронической обструктивной болезнью легких, пневмонией, инфекциями мочевыводительной системы, пациенты с нейтропенией, ВИЧ-инфицированные. Данная инфекция может осложнять течение хронических ран кожи, в особенности у инсулинорезистентных пациентов, стать причиной оттор-

жения имплантов при пересадке или эндопротезировании, гнойно-септических осложнений ожоговых ран [1].

Это аэробная грамотрицательная неспорообразующая подвижная палочка рода *Pseudomonas*. Микроорганизм имеет 1–2 полярных жгутика. В микробиологическом мазке бактерия располагается одиночно, попарно либо в виде коротких цепочек.

P. aeruginosa синтезирует крахмалоподобную слизистую субстанцию. Это макромолекулярный комплекс, гликолипопротеид, покрывающий поверхность микробной клетки, не формирующий слоя в составе клеточной оболочки, но выделяющийся во внешнюю среду. Он имеет антигенную специфичность, обладает токсическими (и даже летальными) свойствами, вызывает лейкопению и подавляет функцию фагоцитов [1, 3].

Особый интерес к *P. aeruginosa* обусловлен тяжестью вызываемых инфекций заболеваний, высокой частотой летальных исходов и устойчивостью микроорганизма к большинству антибактериальных препаратов. Данные свойства реализуются благодаря следующим факторам патогенности: способностью вырабатывать экзотоксины (экзотоксин А, экзоэнзим S, цитотоксин), эндотоксины, коллагеназу, протеазы (подавляют комплемент-зависимые механизмы защиты), лецитиназу, нейраминидазу, эластазу, флагеллин, нитратредуктазу и др. (высокая протеолитическая активность).

Бактерии рода *Pseudomonas* свободноживущие, не ферментируют глюкозу (низкая сахаролитическая активность), но при этом используют в качестве источника энергии или пластического материала почти все природные органические соединения. Они имеют ограниченную потребность в питательных веществах, хеморганотрофы [1, 3]. *P. aeruginosa* продуцирует бактериоцины – пептиды, обладающие противомикробной активностью: пиоцины – пептиды, действие которых направлено против представителей своего же рода. Особенно хорошо известны пиоцианин (окрашивает среду и бинты в сине-зеленый цвет) и флюоресцин (светится в лучах лампы Вуда).

Синегнойная палочка умеет защищаться от УФ-лучей, вырабатывая пигмент меланин.

P. aeruginosa имеет антигены: соматический – O, жгутиковый – H, капсульный – K (у мукоидных штаммов).

Факторы патогенности *P. aeruginosa*: экзотоксин А (нарушает организацию матрицы белкового синтеза), экзоэнзим S (ответствен за гнойные процессы в легких), цитотоксин (вызывает цитоллиз), гемолизин, фосфолипаза С, эндотоксин (высвобождается после гибели бактерии), энтеротоксический фактор (причина диареи), нейраминидаза [1]. Ферментные системы микроорганизма обеспечивают ему способность к инвазии, персистенции в тканях, цитотоксичности, стимуляции генерализованной воспалительной реакции.

Экзотоксину А принадлежит ведущая роль в развитии хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*. Впервые данный фактор вирулентности описан V.P. Liu (1966) как экстрацеллюлярный белок, обладающий высокой летальной активностью для экспериментальных животных [7]. Считается, что экзотоксин А приводит к ингибированию белкового синтеза и клеточному апоптозу.

Фосфолипаза С лизирует клетки эукариотов путем нарушения функции цитоплазматической клеточной мембраны с образованием в ней дополнительных пор; она способствует также высвобождению интерлейкинов-1 и -6, интерферона- γ из моноцитов. Экзотоксин S, флагеллин, нитратредуктаза, пиоцианин и другие инициируют секрецию провоспалительного медиатора – фактора некроза опухоли- α . Из бактериальной клетки с помощью специальной системы экскреции во внешнюю среду поступают экзоэнзимы, воздействующие непосредственно на мембраны клетки хозяина: это экзотоксины (ExoS; ExoT; ExoY; ExoU) и протеины (PerV; PerB; PerD). В результате достигается эффект, характерный для большинства оппортунистических микроорганизмов: снижение синтеза ДНК и стимуляция апоптоза. Лавинообразное нарастание этого процесса клинически ведет к развитию септического шока [2].

Условия, необходимые для реализации патогенных свойств бактерии, заключаются в нарушении целостности кожных покровов, а также зависят от иммунного статуса макроорганизма. В группу риска входят пожилые люди, пациенты с иммунодефицитом, онкозаболеваниями, сахарным диабетом.

Особое внимание направлено на способность синегнойной палочки образовывать биопленки. Биопленки *P. aeruginosa* потенциально могут влиять на клинические исходы пациентов с хроническими ранами [8]. В одном из исследований G.A. James et al. проведен микроскопический анализ из образцов хронических ран, который показал наличие плотных колоний микроорганизмов. При этом подобной картины в очагах острых ран не отмечено [9].

P. aeruginosa обладает способностью к неспецифической и специфической адгезии. Путем неспецифической адгезии могут быть инфицированы катетеры, канюли, эндотрахеальные трубки. Механизм специфической адгезии связан с белками плазмы, которые являются адгезинами для этих микроорганизмов. С помощью поверхностных ворсин осуществляется прилипание к эпителию. В дальнейшем здесь образуется биопленка, которая представляет собой несколько слоев микробных клеток, объединенных общим гликокаликсом (полисахарид).

Фактором резистентности биопленки к антибактериальным агентам является низкий метаболизм у значительной части ее участников, которые как бы находятся в состоянии покоя и потому не чувствительны к антибиотикам. Между участниками биопленки возникает межклеточная сигнальная система «чувство кворума» (quorum sensing), посредством которой осуществляется регулирование плотности бактериальной популяции и синтез факторов патогенности. Та же система обеспечивает формирование устойчивости не только к антибиотикам, влияющим на метаболизм клеток, но и к антисептикам и дезинфектантам группы окислителей [1, 2].

В основе регулирования межклеточных взаимодействий отдельных бактериальных клеток – участников биопленки лежит принцип подчинения

функционирования генетического аппарата каждой клетки общим интересам популяции [10]. Бактерии как бы продолжают свой путь к «многоклеточности». В частности, у *P. aeruginosa* имеются системы активации или подавления экспрессии отдельных генов в зависимости от плотности клеток в биопленке — *las*- и *rhl*-системы. В качестве компонентов каждой системы функционируют два гена, из которых один кодирует специальный фермент — синтетазу специфического лактона (аутоиндуктор-ацилированный гомосеринлактон); другой осуществляет информационную поддержку выработки активатора транскрипции. В дальнейшем активатор транскрипции свяжется со специфическим лактоном и комплексе поступит в межклеточную среду для передачи «дальнейших инструкций» другим бактериальным клеткам. Для выброса сигнальных молекул в межклеточную среду бактерия использует MexEF-OprN-помпу и помпу гомосеринлактона [11].

Las-система контролирует экспрессию генов, кодирующих количество и активность ферментов эластазы А, В и щелочной протеазы, а *rhl*-система — синтез пиоцианинов [11].

В качестве дополнительной, третьей, сигнальной молекулы *P. aeruginosa* использует некий гидроксикинолон: повышение концентрации в среде этих молекул ведет к увеличению экспрессии гена эластазы В и повышению активности этого фермента.

Факторы риска по колонизации *P. aeruginosa*: возраст пациентов, пребывание в блоке интенсивной терапии другого ЛПУ, массивная антибиотикотерапия в течение последних 12 месяцев, одновременное назначение нескольких антибиотиков, в особенности цефалоспоринов, фторхинолонов, имипенема.

Высокий риск развития инфекционного воспаления околоногтевого валика, обусловленного *P. aeruginosa*, отмечается у лиц, имеющих длительный контакт с водой (*pus. 1*). Заболевание проявляется в виде напряженного паронихия с полным или практически полным окрашиванием ногтевой пластины в зеленый цвет [12].

Масса факторов вирулентности, безусловно, является адаптивным механизмом бактерий рода *Pseudomonas*, способствующим их выживанию. Но вместе с тем синегнойная инфекция редко бывает генерализованной у пациентов с нормальной резистентностью как иммунной, так и неиммунной и целостными анатомическими барьерами, в частности кожным.

Нарушение целостности этих барьеров ведет к активации инфекции вблизи входных ворот, формированию биопленки, массивному проникновению внеклеточного паразита во внутреннюю среду макроорганизма. Системными патофизиологическими явлениями будут в этом случае коагулопатия потребления, тектическая лихорадка, граничащая с гипертермией, септический шок.

P. aeruginosa вместе с другой грамотрицательной (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp.) и грамположительной микрофлорой участвует в развитии гангрены Фурнье. Гангрена Фурнье — тип некротического фасциита промежности, половых органов и перинальной области, имеющий быстро прогрессирующее и потенциально смертельное течение [13]. Заболевание может быть ассоциировано с наличием перинальной, урогенитальной или местной кожной инфекции, а также встречается у людей с колоректальным раком. Заболевают преимущественно люди старше 50 лет с соотношением мужчин и женщин 10:1 [14]. Сахарный диабет и чрезмерное употребление алкоголя служат предрасполагающим фактором развития заболевания и встречаются у 20–70% и 20–50% пациентов соответственно [15]. В ретроспективном исследовании О. Ioanidis et al. (2017) показано, что наиболее частыми изолированными бактериями, вызывающими гангрену Фурнье, были *Escherichia coli* (45,8%), за которыми следовали *Klebsiella pneumoniae* (12,5%) и *P. aeruginosa* (15,5%) [16]. Доля *P. mirabilis*, тем не менее, приближается к процентной доле *P. aeruginosa*, и это тоже составляет одну из проблем клиники гнойной хирургии, поскольку известно, что *P. mirabilis* и *P. aeruginosa* часто проявляют свойства взаимовыгодного сосуществования — мутуализма.

Рис. 1. Псевдомонадная (синегнойная) онихия у пациентки 35 лет (фото А.Б. Яковлева)



Клинические проявления заболевания включают боль и отек мошонки, гнойные выделения из промежности. Пораженная область гиперемирована, покрыта мацерированным эпидермисом с резким, гнилостным запахом [17]. Иногда запах бывает своеобразным, напоминающим смесь карамели с аммиаком, неприятным и довольно стойким. Данное состояние часто сопровождается лихорадкой выше 38°C, бледностью кожных покровов, изменением лабораторных параметров.

Влажные участки кожных покровов, складки, а также наружный слуховой проход способствуют росту *P. aeruginosa*. К основным предикторам развития наружного отита относятся неадекватное применение ватных палочек для гигиены ушей, ношение слухового аппарата, наушников, а также климатические условия с влажной средой. Под термином «наружный отит» понимается воспалительное заболевание ушной раковины и/или наружного слухового прохода [18]. Клинически заболевание проявляется выраженным отеком ушной раковины, сопровождающимся нестерпимой болью, гиперемией, ощущением «пульсации». У ряда больных выявляется регионарный лимфаденит и повышение температуры тела, в особенности при переходе инфекционного процесса с наружных кожных покровов в мягкие ткани. У иммунокомпрометированных пациентов при поздно начатом лечении процесс может перейти на костные структуры и в конечном итоге —

Рис. 2. Фолликулярная папула – начальный этап развития синегнойной инфекции кожи



Рис. 4. Синегнойная инфекция: эктима на мочке уха



к параличу 9 и 11 пар черепномозговых нервов [12].

Еще одним грозным заболеванием, ассоциированным с *P. aeruginosa*, является гангренозная эктима – первичное или вторичное инфекционное поражение кожи от поверхностных до глубоких слоев (рис. 5), в большинстве случаев протекающее на фоне синегнойного сепсиса [19]. К факторам, влияющим на развитие гангренозной эктимы, относятся детский возраст с иммунодефицитными состояниями, длительная госпитализация, антибиотикотерапия, сопутствующие гнойничковые поражения кожных покровов [20]. Клиническая картина включает стадийность заболевания. В начале формируются эритематозные макулы и папулы, часто окруженные синим ореолом (рис. 2). Вскоре элементы трансформируются в геморрагические буллы, в конечном итоге образующие некротический струп, окруженный эритемой. В общем анализе крови больных гангренозной эктимой выяв-

Рис. 3. Папуло-пустула, покрытая геморрагической коркой, с валиком по периферии



Рис. 5. Гангренозная эктима в области левой внутренней лодыжки



ляются лейкопения или лейкоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, снижение уровня фибриногена.

Более легкими поражениями кожи, вызываемыми *P. aeruginosa*, являются папулезно-пустулезные высыпания со своеобразным течением. В начале на коже образуется фолликулярная папула размером до 5 мм (рис. 2). Затем происходит рост папулы по периферии, и элемент превращается в пустулу размером 10–15 мм. В центре элемента возникает пузырь или эрозия, которая быстро покрывается серозной коркой или корко-чешуйкой, из-под которой при надавливании можно получить скудное отделяемое. Периферия элемента желтовато-зеленая, а центр – темно-коричневый до черного (рис. 3).

Постепенно начинается обратная эволюция сыпного элемента: корочка в центре отпадает, эрозия эпителизируется, но полного заживления не происходит, и в какой-то момент процесс возобновляется, иногда даже до отпадения первой корки. Так, фор-

мируется многослойный рупионный элемент с тенденцией к распространению в глубину, на подлежащие ткани (рис. 4). Так формируется эктима! Фолликулярные папуло-пустулы быстро распространяются по коже, что приводит к генерализации процесса; последнее представляет угрозу развития сепсиса.

Диагностика синегнойной инфекции начинается на этапе, когда возникает подозрение, основанное на зеленоватом окрашивании перевязочного материала. Насыщенно зеленое окрашивание не характерно даже для зеленеющего стрептококка. Начальное исследование необходимо выполнять немедленно, т.к. генерализация инфекции возможна в течение 2–3 часов! Необходимо сразу же исследовать рану и перевязочный материал в лучах лампы Вуда (лучи УФ 340 нм).

При окраске мазка по Граму выявляются грамотрицательные палочки размером 0,5×3 мкм, прямые или слегка изогнутые. *P. aeruginosa* хорошо окрашивается метиленовой синькой, фуксином, генцианвиолетом [3].

Для выделения и идентификации возбудителя используют культуральный метод с высеванием возбудителя на селективные среды, содержащие антисептики, цетилтриметиламмония бромид, трихлоргидроксифеноловый эфир. Вокруг формирующейся колонии помимо характерного зеленого окрашивания спонтанно развивается феномен «радужного лизиса» [2]. В хирургических, гинекологических, гематологических стационарах при возникновении угрозы синегнойной инфекции проводят генотипирование выделенных штаммов.

Дифференциальный диагноз кожных форм синегнойной инфекции следует проводить с глубокими микозами кожи и подкожной клетчатки (споротрихоз, хромомикоз). Особенно актуален дифференциальный диагноз с мукор-микозом (зигомикоз), который у иммунокомпрометированных пациентов прогрессирует достаточно быстро с формированием черного струпа, но редко дает множественные высыпания [19].

Кожные проявления папуло-пустулезной формы синегнойной инфек-

ции, в особенности эктимы, клинически очень сходны с таковыми при сибирской язве. В этом случае дифференциальной диагностике помогают оценка количества высыпаний (при сибирской язве редко бывают множественными), динамика высыпаний (заживление с последующим возобновлением на том же месте), синезеленое свечение в лучах лампы Вуда.

Клинический случай

Пациент Ч. 39 лет поступил в отделение гнойной хирургии с жалобами на множественные высыпания на коже туловища и конечностей.

Болен около 2 с половиной месяцев. Пациент по специальности строитель, руководитель строительной бригады. Во время работ на селе по подготовке цементирования фундамента под сельскохозяйственную постройку левой ногой провалился в яму с нечистотами, в результате чего с ноги соскочил ботинок и пациент получил глубокую ссадину в области внутренней левой лодыжки. В дальнейшем в течение 7–10 дней в области внутренней лодыжки слева образовался черно-зеленый струп округлой формы размером около 5 см (рис. 5). Пациент самостоятельно применял дезинфицирующие средства и какие-то мази с антибиотиком.

Кожный процесс лечению не поддавался, и пациент обратился к хирургу центральной районной больницы. Проводилось стационарное лечение наружными средствами в сочетании с применением больших доз гентамицина внутримышечно — до 240 мг в сутки. По началу процесс удалось стабилизировать, однако через неделю произошла генерализация процесса, появились свежие папуло-пустулы на коже верхних и нижних конечностей, немного на туловище и даже на лице. Пациент был направлен на лечение в Москву.

При осмотре кожный процесс распространенный, симметричный, островоспалительный. Первичный очаг локализуется на коже над левым голеностопным суставом, преимущественно в области внутренней лодыжки. Здесь процесс представлен округлой поверхностной язвой размером около 5 см. Язва покрыта коричнева-

то-черным струпом, а по периферии имеется светло-коричневый валик. На коже носа, подбородка, затылочной области шеи, плеч и предплечий, боковых поверхностей туловища, бедер и голеней имеются множественные папуло-пустулезные и пустулезные элементы размером 1–2 см с очень скудным отделяемым зеленоватого цвета. Все элементы покрыты коричневатой-черной корочкой. На бинтах с области язвы на левой голени обнаружено зеленовато-желтое окрашивание.

Результаты лабораторных исследований: в общеклиническом анализе крови лейкоцитоз $12 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом в сторону юных форм до 6%, эозинофилия 7%, моноцитоз 12%. В общеклиническом анализе мочи патологии не выявлено.

Биохимическое исследование крови: АЛТ — 34 ЕД/л, АСТ — 30 ЕД/л, холестерин — 5,6 ммоль/л, билирубин общий — 10,4 мкмоль/л, мочевины — 6,0 ммоль/л, глюкоза — 5,27 ммоль/л.

Результат посева патологического материала с язвы на голени и высыпаний: рост *P. aeruginosa*.

На основании анализа клинических проявлений и результатов посева пациенту выставлен диагноз «синегнойная инфекция кожи, генерализованная папуло-пустулезная форма, эктима левой голени и стопы».

Проводилось лечение: цефоперазон сульбактам внутривенно по 2/2 г 2 раза в день с интервалом 12 часов, 14 дней; офлоксацин по 400 мг в сутки внутрь, 14 дней; амикацин в дозе 7,5 мг/кг 2 раза в сутки внутримышечно, 10 дней.

Наружно проводились смазывания всех высыпаний раствором фукоцина 2 раза в день, 15 дней, с последующим нанесением на область высыпаний гентамициновой мази, 7 дней, мази полимиксина М, 7 дней, мази левомицетина с метилурацилом, 14 дней.

В результате проведенного лечения наблюдалась обратная динамика кожных высыпаний, наступило заживление поверхностной язвы в области левого голеностопного сустава. Полное разрешение высыпаний наступило через 26 дней после начала лечения в гнойно-хирургическом стационаре.

Обсуждение

Лечение заболеваний, вызванных синегнойной инфекцией, остается серьезной проблемой для врачей всего мира. Связано это с высокой устойчивостью *P. aeruginosa* ко многим антибактериальным препаратам. Многие из классических дезинфектантов оказываются бесполезными в отношении *P. aeruginosa* — хлоргексидин в 0,05%-ном растворе, глутаральдегид, фенол.

Из обихода практически всех стационаров был изъят фурацилин — антибиотик, который *P. aeruginosa* использовала в качестве питательного вещества, и применение фурацилина вскоре стало считаться неблагоприятным фактором по синегнойной инфекции.

Особую устойчивость синегнойная инфекция демонстрирует к фторхинолонам, при этом устойчивость к ципрофлоксацину и левофлоксацину колеблется от 20 до 35% [10].

Этиотропная терапия зависит от антибиотикорезистентности конкретного штамма *P. aeruginosa*. Трудной задачей является эмпирический подбор антибактериальных препаратов. Обычно для эрадикации *P. aeruginosa* используется антибактериальная полихимиотерапия с применением комбинаций «цефалоспорины+аминогликозид», «карбапенем+аминогликозид». Альтернативными антибиотиками являются антисинегнойные пенициллины: пиперацillin, азлоциллин, пиперацillin+тазобактам.

Против *P. aeruginosa* возможно применение и фторхинолонов (ципрофлоксацин), но только после получения данных о чувствительности конкретного штамма.

В лечении кожных форм синегнойной инфекции в отсутствие бактериемии возможно применение цефалоспоринов — цефтазидима, цефепима, цефоперазона, цефоперазона сульбактама. При наружном применении до сих пор остается эффективен полимиксин М в виде мази из числа самых старых антибиотиков [3].

Полное заживление трофических язв с подавлением синегнойной инфекции отмечается на фоне терапии нефракционированным гепарином [21], что также улучшает и микроциркуляцию

в тканях. А применение бактериофагов оказывает профилактическое действие, подавляя процессы пленкообразования у *P. aeruginosa* [22].

Хороший клинический эффект в лечении инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, показал метод с использованием гипербарической оксигенотерапии. Данный метод, включая хирургическую обработку и антибиотикотерапию, является важным тера-

певтическим дополнением к лечению гангрены Фурнье [23] ввиду повышения выживаемости пациентов и улучшения трофики ткани.

Заключение

Таким образом, вопрос подхода к лечению инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, продолжает оставаться серьезной проблемой для врачей различных специализаций. Особое вни-

мание необходимо уделять пациентам, находящимся в группе риска по развитию синегнойной инфекции, дабы избежать осложнений и развития угрозы жизни для больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Горбунов В.А., Титов Л.П. Синегнойная инфекция (эпидемиология, патогенез, диагностика, терапия, профилактика). Военная медицина. 2007;1:91–6. Gorbunov V.A., Titov L.P. *Pseudomonas aeruginosa* infection (epidemiology, pathogenesis, diagnostics, therapy, prevention). *Voennaya meditsina*. 2007;1:91–6.
- Егорова О.Н., Брусина Е.Б., Григорьев Е.В. Эпидемиология и профилактика синегнойной инфекции. Федеральные клинические рекомендации. М.: Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»), 2014. 82 с. [Egorova O.N., Brusina E.B., Grigoriev E.V. *Epidemiology and prevention of blue-purulent infection. Federal clinical guidelines. M.: National Association of Specialists in the Control of Infections Associated with the Provision of Medical Care (NP «NASCI»), 2014. 82 p.*
- Мороз А.Ф., Блинкова Л.П. Бактерии рода *Pseudomonas*. Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Том I. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. Составители: А.С. Лабинская, ред. Н.Н. Костюкова. М.: БИНОМ, 2013. С. 306–48. [Moroz A.F., Blinkova L.P. *Bacteria of the genus Pseudomonas. Guide to Medical Microbiology. Book III. Volume I. Opportunistic infections: causative agents and etiological diagnosis. Compiled by A.S. Labinskaya, ed. N.N. Kostyukova. M.: BINOM, 2013. P. 306–48.*
- Gessard C. Classics in infectious diseases. On the blue and green coloration that appears on bandages. *Reviews of Infectious Diseases*. 1984;6(Suppl. 3):S775–76.
- Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. Синегнойная инфекция в детском возрасте: современное состояние проблемы. *Инфекционная патология*. 2016;95(4):187–96. [Konrat'eva E.I., Loshkova E.V., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. *Pseudomonas aeruginosa* infection in childhood: current state of the problem. *Infektsionnaya patologiya*. 2016;95(4):187–96.
- Cross A., Allen J.R., Burke J., et al. Nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa*: review of recent trends. *Reviews of Infectious Diseases*. 1983;5(Suppl. 5):S 837–45. Doi: 10.1093/clinids/5.supplement_5.s837.
- Моррисон А.В., Попович В.И., Моррисон В.В. Синегнойная инфекция: эффекты экзотоксина А (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10(3):542–46. [Morrison A.V., Popovich V.I., Morrison V.V. *Pseudomonas aeruginosa: effects of exo-toxin A (review). Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2014;10(3):542–46.
- Mulcahy L.R., Isabella V.M., Lewis K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. *Microbial ecology*. 2014;68(1):1–12. Doi: 10.1007/s00248-013-0297-x.
- James G.A., Swogger E., Wolcott R., et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2008;16(1):37–44. Doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x.
- Lister P.D., Wolter D.J., Hanson N.D. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clinical microbiology reviews*. 2009;22(4):582–610. Doi:10.1128/CMR.00040-09.
- Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий. Антибиотики и химиотерапия. 2003;48(10):32–9. [Gruzina V.D. *Communicative signals of bacteria. Antibiotiki i khimioterapiya*. 2003;48(10):32–9.
- Голдсмит Л.А., Катц С.И., Джилквест Б.А. *Дерматология Фитцпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. Общ. ред. Н.Н. Потехаева, А.Н. Львова. Изд. 2-е, исп., перераб., доп. Т. 3. М.: Изд-во Панфилова. 2018. 1072 с. [Goldsmith L.A., Katz S.I., Dzhilcrest B.A. *Fitzpatrick's Dermatology in Clinical Practice*. Translation from English. Common ed. N.N. Potekhaev, A.N. Lvov. Edition 2, revised, revised, add. Volume 3. Moscow: Panfilov Publishing House, 2018. 1072 p.
- Vick R., Carson C. Fournier's disease. *Urologic Clinics of North America*. 1999;26:841–49. Doi: 10.1016/S0094-0143(05)70224-x.
- Alonso R., Garcia P., Lopez N., et al. Fournier's gangrene: anatomico-clinical features in adults and children. *Therapy update. Actas Urologicas Espanolas* 2000;24:294–306. Doi: 10.1016/S0210-4806(00)72452-1.
- Clayton M., Fowler J., Shanfi R., Pearl R. Causes, presentation and survival of fifty-seven patients with necrotizing fasciitis of the male genitalia. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1990;170:49–55.
- Ioannidis O., Kitsikosta L., Tatsis D., et al. Fournier's Gangrene: Lessons Learned from Multimodal and Multidisciplinary Management of Perineal Necrotizing Fasciitis. *Frontiers in Surgery*. 2017;10(4):36. Doi: 10.3389/fsurg.2017.00036.
- Chennamsetty A., Khouradji I., Burks F., Killinger K.A. Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. *Ther Adv Urol*. 2015;7(4):203–15. Doi: 10.1177/1756287215584740.
- Никифорова Г.Н., Годжян Ж.Т. Рациональная фармакотерапия воспалительных заболеваний наружного уха. *Оториноларингология. Русский медицинский журнал*. 2016;4:236–38. [Nikiforova G.N., Godzhyan Zh.T. *Rational pharmacotherapy of inflammatory diseases of the external ear. Otorinolaringologiya. Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;4:236–38.
- Huang Y.C., Lin T.Y., Wang C.H. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in previously healthy infants and children: analysis of forty-three episodes. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1049–52. Doi: 10.1097/01. Inf.0000036089.63240.37.
- Рымаренко Н.В., Бобрышева А.В., Крюков Е.А.

Халилов Э.Я. Гангренозная эктима – фатальная форма синегнойной инфекции у ребенка восьми месяцев. Журнал инфектологии. 2018;10(4):134–38. [Rytarenko N.V., Bobrysheva A.V., Kizjger E.A., Halllov E.Y. Ecthyma gangrenosum: fatal form of pseudomonas aeruginosa infection in an eight-month-old infant. Journal Infectology=Zhurnal infektologii. 2018;10(4):134–38. Doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-134-138.

21. Жидков С.А., Корзун А.Л. Гепаринотерапия в лечении синегнойной инфекции трофических

язв нижних конечностей. Хирургия. Восточная Европа. 2012;3(3):162–63. [Zhidkov S.A., Korzun A.L. Heparin therapy in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infection of trophic ulcers of the lower extremities. Khirurgiya. Vostochnaya Evropa. 2012;3(3):162–63.

22. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Долгий А.А. и др. Эффективность применения бактериофагов против штаммов Pseudomonas aeruginosa, формирующих микробные биопленки. Профилактическая и клиническая медицина. 2020;4(77):40–5. [Aslanov B.I., Zueva L.P.,

Dolgiy A.A., et al. Efficiency of using bacteriophages against Pseudomonas aeruginosa strains forming microbial biofilms. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2020;4(77):40–5. Doi: 10.47843/2074-9120_2020_4_40.

23. Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections. With a special reference to the effects on tissue gas tensions. Annales Chirurgiae et Gynaecologiae. 2000;89(Suppl. 214):7–36.

Поступила / Received: 10.10.2021

Принята в печать / Accepted: 29.11.2021

Автор для связи: Алексей Борисович Яковлев, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия; ale64080530@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7073-9511>

Corresponding author: Alesey B. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia; ale64080530@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7073-9511>

ПОДПИСКА

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ и инфекционные болезни

актуальные вопросы

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2022:

Годовая подписка [4 номера] **1804 руб. 00 коп.**

Оформить подписку Вы можете на сайте www.bionika-media.ru или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41** и по e-mail: podpiska@bionika.ru

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.



www.bionika-media.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

16 Реклама

bionika media

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

© Ю.Ю. Сергеев, Д.С. Бейнусов, В.В. Мордовцева, В.Ю. Сергеев, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.34-41>

Меланома кожи, выявленная в процессе динамического наблюдения: обзор литературы и случаи из практики

Ю.Ю. Сергеев^{1,2}, Д.С. Бейнусов¹, В.В. Мордовцева^{1,3}, В.Ю. Сергеев^{1,2}

¹ Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи, Москва, Россия

² Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

³ Кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО, Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

Malignant melanoma detected during follow-up: literature review and cases report

Yu.Yu. Sergeev^{1,2}, D.S. BeinusoV¹, V.V. Mordovtseva^{1,3}, V.Yu. Sergeev^{1,2}

¹ Society of Dermatoscopy and Optical Diagnostics of the Skin, Moscow, Russia

² Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³ Department of Skin and Venereal Diseases with the Course of Cosmetology, Medical Institute of Continuous Education, Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

В статье обсуждается возможность своевременной диагностики меланомы кожи путем оценки изменений дерматоскопической картины образований, взятых под динамическое наблюдение. Приводится анализ 23 случаев из собственной практики, выявленных преимущественно у пациентов группы риска. Возраст больных варьировал от 28 до 70 лет, в среднем составил 36,7±10,5 лет. Наблюдение за пигментными образованиями до принятия решения об удалении проводилось в течение 3–24 месяцев, в среднем – 10,5±5,4 месяца. Изменения дерматоскопической картины проявлялись асимметричным увеличением образования и/или изменением его формы (43,5%), появлением нового оттенка цвета (69,6%), формированием атипичной дерматоскопической структуры (65,2%), изменением рисунка пигментной сети (56,5%), модификацией дерматоскопической модели строения (21,7%), частичным регрессом образования (4,3%). Средний диаметр образований за период наблюдения увеличился с 4,2±2,2 до 5,4±2,3 мм, среднее значение общего дерматоскопического индекса дерматоскопического правила ABCD возросло с 3,4±0,9 до 4,6±1,2 балла ($p<0,05$). При гистологическом исследовании в 52,2% случаев была диагностирована меланома *in situ*, в остальных – микроинвазивная меланома (II уровень инвазии по Кларку) толщиной от 0,2 до 0,5 мм по Бреслоу.

Ключевые слова: меланома, дерматоскопия, динамическое наблюдение, ранняя диагностика

Для цитирования: Сергеев Ю.Ю., Бейнусов Д.С., Мордовцева В.В., Сергеев В.Ю. Меланома кожи, выявленная в процессе динамического наблюдения: обзор литературы и случаи из практики. Фарматека. 2021;28(14):34–41. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.34-41

The article discusses the possibility of timely diagnosis of malignant melanoma by assessing changes in the dermoscopic picture of formations during follow-up. An analysis of 23 cases from authors' own practice, identified mainly in patients at risk, is given. The age of the patients varied from 28 to 70 years, mean age 36.7±10.5 years. Follow-up of pigmented lesions before making a decision on excision was performed out for 3–24 months, on average – 10.5±5.4 months. Changes in the dermoscopic picture were manifested by an asymmetric increase of the lesion and/or a change of its shape (43.5%), the appearance of a new color (69.6%), the formation of an atypical dermoscopic structure (65.2%), a change in the pattern of the pigment network (56.5%), modification of the dermoscopic model of the structure (21.7%), partial regression of formation (4.3%). The mean diameter of the lesions during the follow-up period increased from 4.2±2.2 to 5.4±2.3 mm, the lesion value of the total dermoscopic score of the ABCD rule increased from 3.4±0.9 to 4.6±1.2 points ($P<0.05$). Histological examination diagnosed melanoma *in situ* in 52.2% of cases, in the rest – microinvasive melanoma (Clark level II) with Breslow thickness range from 0.2 to 0.5 mm.

For citations: Sergeev Yu.Yu., BeinusoV D.S., Mordovtseva V.V., Sergeev V.Yu. Malignant melanoma detected during follow-up: literature review and cases report. *Farmateka*. 2021;28(14):34–41. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.34-41

Введение

Одним из способов своевременной диагностики меланомы кожи является активное динамическое наблюдение за образованиями с клиническими признаками атипичности, особенно у пациентов группы повышенного риска развития злокачественной опухоли. Совершенствование дерматоскопической техники и внедрение в прак-

тику цифровых приборов позволяют без существенных временных затрат проводить фотодокументирование отдельных образований и объективно оценивать их дальнейшее клиническое течение.

Литературные данные

Первые сообщения о выявленных подобным образом меланомах прихо-

дятся на начало XXI в., причем большинство из них описывают единичные наблюдения без подробных характеристик диагностированных опухолей. Так, в работе Н. Kittler et al. выявлено 8 случаев поверхностно-распространяющейся меланомы (5 – *in situ*, 3 – инвазивные толщиной 0,3–0,6 мм по Бреслоу) среди 1271 наблюдаемого образования у 202 пациентов.

Показанием к удалению в этих случаях служили изменение дерматоскопической картины (появление периферических точек черного цвета, атипичных полос или участка рубцово-подобной депигментации, изменение рисунка пигментной сети) и увеличение размера образования, сопровождаемое изменением его формы [1]. S.W. Menzies et al. выявили 7 ранних меланом (5 – *in situ*, 2 – инвазивные толщиной 0,2–0,3 мм по Бреслоу) среди взятых под наблюдение 318 атипичных образований. Авторы описывают любые изменения размера, формы, характера окрашивания образования или его дерматоскопической структуры, выявляемые за короткий период наблюдения (в среднем 3 месяца) как подозрительные в отношении возможного наличия злокачественной опухоли [2]. J. Malvehy et al. выявили 8 меланом (2 – *in situ*, 6 – инвазивные толщиной до 0,8 мм по Бреслоу) среди 3170 наблюдаемых образований у 290 пациентов. Авторы указывают, что при первичном осмотре выявленные опухоли мало отличались от остальных образований пациента. Критериями для выполнения эксцизионной биопсии в работе стали значительное увеличение или уменьшение размера наблюдаемого образования, изменение его дерматоскопической картины (изменение рисунка пигментной сети или характера распределения точек и глобул, появление атипичных полос, бело-голубых структур и атипичных сосудов), а также появление новых оттенков цвета [3]. J. Robinson et al. описывают 4 меланомы *in situ*, выявленные в среднем за 12,3 месяца среди 3482 наблюдаемых образований у 100 пациентов. Наблюдавшиеся в опухолях изменения включали увеличение размера пигментного образования и структурные изменения дерматоскопической картины (появление атипичных полос, периферических точек черного цвета, изменение рисунка пигментной сети) [4]. J. Bauer et al. диагностировали 2 случая меланомы *in situ* за 4–17 месяцев наблюдения среди 2015 наблюдаемых образований у 196 пациентов. В опухолях отмечалось увеличение размера образования и появление атипичных полос либо формирование рисунка атипичной пигмент-

ной сети [5]. S.R. Fuller et al. описали 1 случай меланомы *in situ* у пациента 39 лет, выявленной среди 5945 наблюдаемых образований у 297 пациентов. За 28 месяцев опухоль увеличилась в диаметре, изменила форму и характер окрашивания, общую дерматоскопическую модель строения [6]. Из-за возникающих изменений дерматоскопической картины в период краткосрочного динамического наблюдения (1,5–4,5 месяца) D. Altamura et al. выявили 81 случай меланомы (55 – *in situ*, 26 – инвазивные толщиной <0,8 мм по Бреслоу) [7]. H. Naensle et al. в своем исследовании отмечают, что средняя толщина 32 меланом, выявленных в процессе динамического наблюдения за 11 137 образованиями у 688 пациентов, была меньше по сравнению с опухолями, выявленными в той же работе иным способом (0,41 против 0,62 мм, $p=0,04$) [8].

G. Argenziano et al. описали 12 случаев меланомы (6 – *in situ*, 6 – инвазивные толщиной 0,35–0,7 мм по Бреслоу), выявленных в процессе наблюдения за 600 образованиями у 405 пациентов. Средний возраст пациентов с диагностированной опухолью был 43,9 года, средняя продолжительность наблюдения перед удалением образования – 18,2 месяца [9]. Характер выявленных изменений дерматоскопической картины, требующий проведения диагностической биопсии, совпадал с критериями в работах H. Kittler [1] и S.W. Menzies [2]. Более подробные сведения о 103 развивавшихся меланомах G. Argenziano et al. приводят в ретроспективном многоцентровом исследовании. Средний возраст пациентов составил 46 ± 16 лет, продолжительность наблюдения варьировала от 1 до 10 лет, в среднем составила 20 месяцев. При первичном осмотре опухоли были представлены преимущественно ретикулярной (62,1%), неспецифической (15,5%) и многокомпонентной (9,7%) моделями строения. В большинстве (78,6%) образований определялось наличие структурной или цветовой асимметрии, а также структур регресса в 35,9% случаев. За период наблюдения отмечалось увеличение 59,2% образований на 1–2 мм, 24,3% – более чем на 2 мм. Дерматоскопическое

строение изменилось асимметрично в 63,1% образований, в 31,1% изменения носили равномерный и симметричный характер, а в остальных 5,8% случаев оставалось стабильным. Появление новой атипичной дерматоскопической структуры отмечалось в 33% образований. В 47,6% случаев была диагностирована меланома *in situ*, средняя толщина инвазивных опухолей составила 0,5 мм по Бреслоу [10].

В работе G. Salerno et al. описывают дерматоскопические характеристики 60 меланом, выявленных у 11 396 наблюдаемых образований у 688 пациентов. Авторы использовали схожие с работой H. Kittler et al. критерии изменений дерматоскопической картины, причем наибольшее значение они придавали выявляемым очаговым изменениям окрашивания образования или его дерматоскопического строения. На момент удаления в большинстве опухолей имело место наличие структурной или цветовой асимметрии дерматоскопической картины (65%) 1–2 оттенков цвета (68,35%), преобладание ретикулярной модели строения (68,3%). Значение общего дерматоскопического индекса (ОДИ) дерматоскопического правила ABCD соответствовало проявлениям доброкачественного образования только в 38,3%. Диагностированные опухоли были представлены преимущественно поверхностно-распространяющейся формой меланомы (93,3%), в 56,7% случаев была диагностирована меланома *in situ*, толщина инвазивных опухолей по Бреслоу варьировалась от 0,3 до 1 мм [11].

T. Firkle et al. описывают опыт выявления 11 меланом среди 1027 наблюдаемых образований у 121 пациента. Средний возраст пациентов на момент удаления опухолей составил 54,1 года, средняя продолжительность наблюдения – 9,4 месяца. За указанный период отмечались следующие изменения: увеличение размера на 25% от начальной площади или на ≥ 2 мм (36,4%), изменение формы (54,5%), появление меланома-специфичного дерматоскопического признака (90,9%), нового оттенка цвета или изменение окрашивания (63,6%). При гистологическом исследовании в 7 случаях была диа-

гностирована меланома *in situ*, толщина инвазивных опухолей по Бреслоу варьировалась от 0,3 до 0,5 мм [12].

L. Ungureanu et al. выявили 6 меланом среди взятых под наблюдение 2965 образований у 1406 пациентов. Наиболее значимыми изменениями дерматоскопической картины оказались асимметричное увеличение образования, изменение рисунка пигментной сети, появление структур серо-синего цвета и бесструктурных зон гипопигментации [13]. Для выявления 91 меланомы C. Rinner et al. потребовалось наблюдение продолжительностью 4,2±3,4 года. В образованиях, оказавшихся злокачественной опухолью, при первичном осмотре преобладала модель строения с рисунком пигментной сети (53,8%). Половина выявленных опухолей оказалась меланомой *in situ*, толщина большинства инвазивных меланом не превышала 1 мм по Бреслоу [14]. В исследовании E. Moscarella et al. указаны преимущественно гистологические характеристики 60 выявленных меланом среди 3823 наблюдаемых образований у 541 пациента. За краткосрочный интервал (3–6 месяцев) выявлено 23 опухоли, остальные – за более продолжительный период наблюдения. Авторы подчеркивают, что 25% выявленных в процессе длительного наблюдения опухолей не были изначально взяты под контроль. Чуть менее половины (46,7%) образований диагностированы как меланома *in situ*, толщина инвазивных опухолей варьировалась от 0,2 до 1 мм по Бреслоу [15].

R. Rampeña et al. провели ретроспективный анализ 86 меланом, развившихся самостоятельно и на фоне существовавшего ранее меланоцитарного невуса. Большинство (83,7%) опухолей увели-

чились за период наблюдения, однако изменение окрашивания наблюдалось только в 19,8% случаев. Меланомы, возникшие *de novo*, отличались большим полиморфизмом дерматоскопической картины при первичном осмотре и требовали более короткого периода наблюдения (8 месяцев против 18,6; $p=0,001$). В невус-ассоциированных меланомках чаще становился более выраженным рисунок атипичной пигментной сети, негативной сети и «дерматоскопического острова», либо имело место формирование нового атипичного признака. В самостоятельно развивающихся опухолях чаще наблюдалось усиление имеющихся признаков атипичности, в частности изменение рисунка атипичной пигментной сети, характера окрашивания, распределения точек и глобул, степени выраженности «дерматоскопического острова» и явлений регресса [16].

Среди 13 меланом, выявленных S.P. Saura et al. в процессе динамического наблюдения, только 6 случаев были доступными для оценки изменений дерматоскопической картины. В наблюдаемых образованиях авторы отмечали асимметричное увеличение опухолей, очаговые структурные изменения и изменение окрашивания. В 5 случаях опухоли не были ранее взяты под наблюдение и изменения стали заметными при повторном клиническом осмотре, в остальных 2 случаях отмечалось формирование нового образования [17].

Собственные наблюдения

Для более подробного описания клиничко-дерматоскопических характеристик развивающихся опухолей мы провели ретроспективный анализ собственных случаев меланомы кожи, выявленных в процессе динамическо-

го наблюдения за меланоцитарными образованиями при помощи дерматоскопии за 2018–2021 гг. Оценка и сравнение дерматоскопических изображений, полученных при помощи цифрового дерматоскопа РДС-2 и ручного дерматоскопа Heine Delta 20, проводились согласно критериям Н. Kittler [1] и G. Argenziano [10] (см. таблицу).

Во всех случаях диагноз подтверждался гистологическим исследованием.

Меланома была выявлена у 18 (78,3%) женщин и 5 (21,7%) мужчин. Возраст больных варьировал от 28 до 70 лет, в среднем составил 36,7±10,5 года. У 22 из 23 пациентов отмечались значимые факторы риска развития меланомы кожи, в т.ч. синдром диспластических невусов (65,2%), множественные меланоцитарные невусы (17,4%), отягощенный личный анамнез по меланоме (8,7%) и немеланомному раку кожи (4,3%). Выявленные опухоли одинаково часто располагались на нижних конечностях и туловище (по 47,8% каждая локализация), в одном случае – на волосистой части головы (4,4%).

Клинические проявления опухолей при первичном осмотре мало отличались от остальных меланоцитарных невусов за исключением одного случая, в связи с чем изначальные внешние проявления большинства образований были недоступны для анализа. Первичная фотодокументация дерматоскопической картины проводилась из-за выявленных врачом умеренных признаков атипичности в образовании (47,8% случаев) и жалоб пациента на появление нового или изменение старого образования (17,4%). В остальных (34,8%) случаях не отмечалось каких-либо признаков атипичности и исходное изображение было полу-

Таблица Изменения дерматоскопической картины, выявляемые в меланоцитарных образованиях

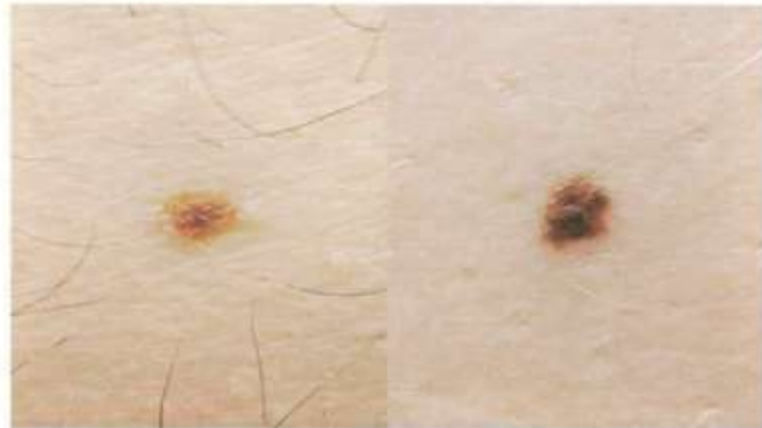
<p>Значимые изменения дерматоскопической картины, требующие удаления меланоцитарного образования, согласно Н. Kittler et al.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Асимметричное увеличение или изменение формы образования • Очаговое изменение характера окрашивания и/или появление нового цвета • Постепенный регресс образования • Изменение рисунка пигментной сети • Появление новой, специфичной для меланомы дерматоскопической структуры
<p>Характер изменений дерматоскопической картины меланоцитарных образований, согласно G. Argenziano et al.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Незначительный: симметричное (равномерное) изменение структуры без изменения размера образования или не более чем на 2 мм • Умеренный: асимметричное изменение структуры без изменения размера образования или не более чем на 2 мм или симметричное (равномерное) изменение структуры, сопровождаемое увеличением размера более чем на 2 мм • Выраженный: асимметричное изменение структуры, сопровождаемое увеличением размера более чем на 2 мм или появление специфичной для меланомы дерматоскопической структуры вне зависимости от изменений размера образования

чено только благодаря документации всех осматриваемых образований цифровым дерматоскопом. Средний диаметр образований составил $4,2 \pm 2,2$ мм. Дерматоскопическая модель строения с преобладанием рисунка пигментной сети была выявлена в 78,3% образований с преобладанием бесструктурных зон – в 17,4%, глобулярная модель – в 4,3%. Значение ОДИ дерматоскопического правила ABCD варьировало от 1,5 до 5,4 балла, среднее составило $3,4 \pm 0,9$ балла.

Наблюдение за пигментными образованиями до принятия решения об удалении проводилось в течение 3–24 месяцев, в среднем – $10,5 \pm 5,4$ месяца. При повторном осмотре большинство опухолей было окрашено в два (82,6%) цвета, имело неправильную форму (52,2%), неравномерную окраску (73,9%) и резкие границы (95,6%). За указанный период средний диаметр наблюдаемых образований увеличился до $5,4 \pm 2,3$ мм, а среднее значение ОДИ дерматоскопического правила ABCD возросло до $4,6 \pm 1,2$. Отличия данных характеристик при первичном и повторном осмотрах носили статистически значимый характер ($p < 0,05$, t-тест). Изменения дерматоскопической картины проявлялись асимметричным увеличением образования и/или изменением его формы в 43,5% случаев, появлением нового оттенка цвета – в 69,6%, формированием атипичной дерматоскопической структуры – в 65,2%, изменением рисунка пигментной сети в 56,5%. Существенно реже отмечалось изменение дерматоскопической модели строения всего образования и частичный регресс образования – в 21,7 и 4,3% наблюдений соответственно. Только один из указанных вариантов изменения дерматоскопической картины отмечался в 17,4% случаев, одновременно 2 или 3 – в 30,4% случаев каждый, 4 – в 17,4% и 5 – в 4,4% случаев. Указанные изменения носили незначительный характер в 8,7% случаев, умеренный – в 47,8%, выраженный – в 43,5%. Изменения дерматоскопической картины в процессе динамического наблюдения приведены на рис. 1–6.

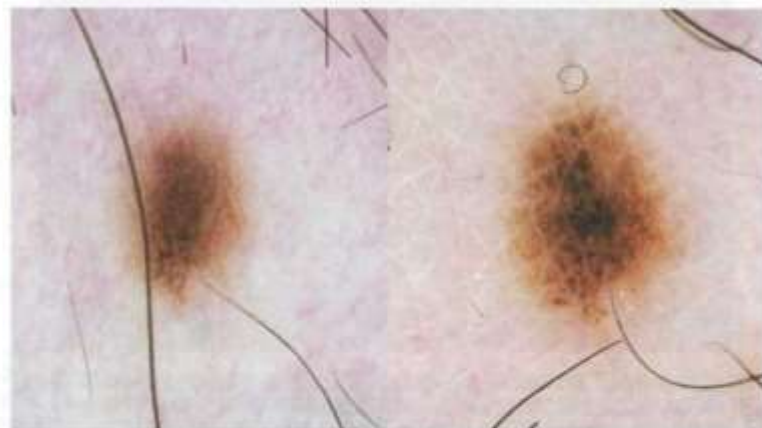
При морфологическом исследовании 52,2% опухолей располагались

Рис. 1. Клиническая картина опухолей, изменившихся в процессе динамического наблюдения



Клиническая картина опухолей, представленных на рис. 1 и 2, непосредственно перед хирургическим удалением. Размер образований не превышает 4 мм, отмечается наличие неравномерного окрашивания.

Рис. 2. Дерматоскопическая картина меланомы в процессе динамического наблюдения



За 24 месяца наблюдения отмечаются увеличение образования на 0,7 мм, появление черного цвета, изменение структуры пигментной сети и формирование атипичных глобул. Гистологическое заключение: меланома *in situ*.

внутриэпидермально (меланома *in situ*), остальные частично проникали в сосочковый слой дермы (II уровень инвазии по Кларку). Толщина инвазивных опухолей по Бреслоу варьировала от 0,2 до 0,5 мм, в среднем составила $0,3 \pm 0,1$ мм. В 73,9% случаев меланома представлена поверхностно-распространяющейся гистологической разновидностью, в 13% – лентигинозной, в 8,7% горизонтальная фаза роста не могла быть классифицирована, в 4,4% выявлена лентигино-меланома. Только 26,1% опухолей развились на фоне существовавшего ранее мелано-

цитарного невуса, причем в большинстве случаев фоновым образованием являлся внутридермальный или малый врожденный меланоцитарный невус без признаков атипичности.

Обсуждение

Результаты текущего исследования соответствуют приведенным выше данным, а также работам, посвященным своевременной диагностике меланомы и опубликованным до этого в отечественной литературе [18, 19]. На разных выборках, включая текущую, мы показали, что начальные прояв-

Рис. 3. Дерматоскопическая картина меланомы в процессе динамического наблюдения



За 12 месяцев наблюдения отмечаются увеличение образования на 1,8 мм, изменение его формы, появление темно-коричневого и черного цвета, изменение структуры пигментной сети. Гистологическое заключение: меланома *in situ*.

Рис. 4. Клиническая картина опухолей, изменившихся в процессе динамического наблюдения



Клиническая картина опухолей, представленных на рис. 5 и 6, непосредственно перед хирургическим удалением. Размер образований достигает 6 мм, также отмечается наличие неправильной формы и неравномерного окрашивания.

Рис. 5. Дерматоскопическая картина меланомы в процессе динамического наблюдения



За 10 месяцев наблюдения отмечаются увеличение образования на 3 мм, изменение его формы, появление черного цвета, изменение структуры пигментной сети и формирование зоны гиперпигментации. Гистологическое заключение: меланома *in situ*, возникшая на фоне внутридермального невуса.

ления меланомы кожи существенно отличаются от привычных представлений об этой злокачественной опухоли и чрезвычайно сложны с диагностической точки зрения. Помимо предлагаемой нами ранее тактики активного выявления образований, отличающихся по дерматоскопической картине от привычных моделей строения меланоцитарных невусов, помочь выявить раннюю меланому могут описанные в статье изменения дерматоскопической картины.

Полученные данные интересны с точки зрения скорости развития опухоли и продолжительности наблюдения атипичных образований. Ориентируясь на значение средней продолжительности наблюдения перед удалением опухоли, можно считать нецелесообразным краткосрочное динамическое наблюдение (период менее 6 месяцев) за образованиями с незначительными и/или умеренными признаками атипичности. В таком случае постепенное удлинение интервалов между осмотрами пациентов из группы риска (например, до 9–12 месяцев при первичном обращении и до 12–18 месяцев при повторном) позволит более точно судить о необходимости удаления существующих образований с признаками атипичности. Более остро, на наш взгляд, стоит вопрос о частоте повторных осмотров пациентов без дополнительных факторов риска развития рака кожи. Распространенная практика проведения ежегодного обследования таким людям видится нецелесообразной при отсутствии жалоб на появление нового образования, отличного от существующих, или видимого изменения имевшегося ранее образования. Результаты различных скрининговых кампаний, направленных на выявление меланомы кожи, показывают неоднозначную эффективность таких программ и возможность более редкого обследования пациентов без факторов риска [20–22].

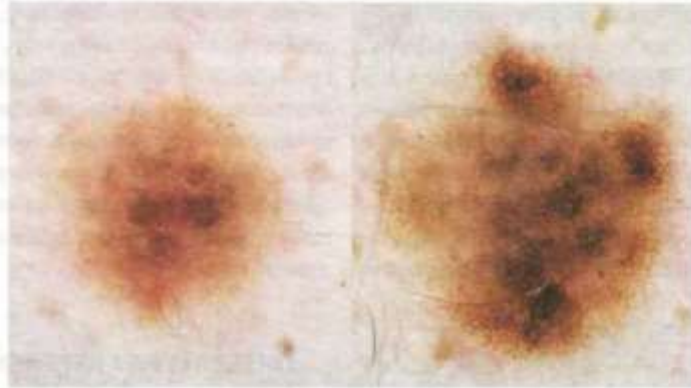
Продолжая обсуждение оптимальной тактики ведения пациента, обратившегося для осмотра новообразований кожи, следует подчеркнуть необходимость формирования обширной базы дерматоскопических изображений существующих пигментных образова-

ний при первичном обращении пациента. Особенностью используемого авторами цифрового дерматоскопа РДС-2 является одномоментное сохранение дерматоскопического изображения во время проведения осмотра. Получаемое изображение в любой последующий момент времени может быть запрошено из архива, привязано к локализации (т.е. «картировано») и сопоставлено с другими снимками. Стандартизация порядка осмотра кожного покрова, заключающаяся в последовательной, воспроизводимой на каждом повторном визите оценке разных участков кожи и существующих образований, позволяет врачу в большинстве случаев сопоставлять внешние проявления пигментного образования, даже не взятого ранее под наблюдение, с имеющимися фотографиями из архива. Именно таким образом выявлена треть опухолей, включенных в исследование и проявившихся при первичном осмотре полным отсутствием каких-либо признаков атипичности, но задокументированных при помощи цифрового дерматоскопа и сопоставленных в динамике на повторном визите.

Существующий альтернативный подход к наблюдению за пациентами группы риска, включающий в т.ч. сравнение обзорных изображений всей поверхности кожи для выявления изменяющихся или новых образований, имеет некоторые ограничения. При изменении ранее некартированного образования и отсутствии возможности объективной оценки этих изменений врачу может потребоваться дополнительное время для принятия обоснованного решения о необходимости его удаления. Так, опухоли со слабовыраженными или умеренными признаками атипичности дерматоскопической структуры (рис. 1–3) могли бы быть ошибочно оставлены под дальнейшее наблюдение в случае отсутствия исходного дерматоскопического изображения. Кроме того, незначительное увеличение размера (не более 1 мм в 43,4% случаев исследуемой выборки) может быть плохо различимо на обзорном снимке и остаться незамеченным.

Отдельного обсуждения требует выявленный, преимущественно умеренный, характер изменения дерматоскопической картины в ранних меланомах. Наши

Рис. 6. Дерматоскопическая картина меланомы в процессе динамического наблюдения



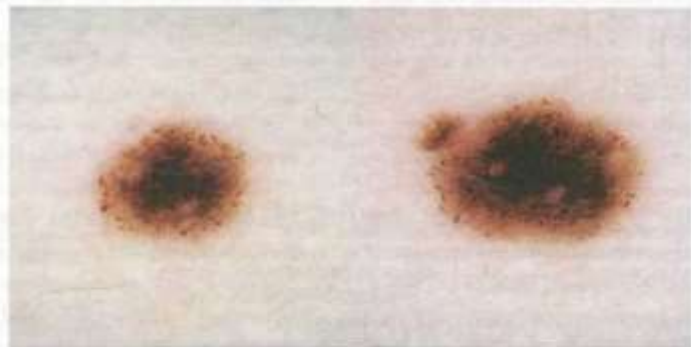
За 10 месяцев наблюдения отмечаются увеличение образования на 1,7 мм, изменение его формы и характера окрашивания, формирование атипичной пигментной сети. Гистологическое заключение: меланома *in situ*, возникшая на фоне диспластического невуса.

Рис. 7. Изменение дерматоскопической картины диспластического невуса в процессе динамического наблюдения



За 25 месяцев наблюдения отмечаются увеличение образования на 5,5 мм, изменение его формы, появление эритематозного оттенка, изменение дерматоскопической модели строения. Гистологическое заключение: диспластический невус.

Рис. 8. Изменение дерматоскопической картины диспластического невуса в процессе динамического наблюдения



За 6 месяцев наблюдения отмечаются увеличение образования на 2,3 мм, изменение его формы, появление рисунка пигментной сети и равномерное изменение окрашивания. Клинический диагноз: диспластический невус. Дальнейшее наблюдение за образованием в течение 24 месяцев показало отсутствие дальнейших значимых структурных изменений.

собственные наблюдения и описанные ранее литературные данные [23] свидетельствуют о возможном схожем изменении структуры формирующихся диспластических невусов и развивающейся злокачественной опухоли. Неправильная форма, неоднородный характер окрашивания, более крупный размер, дерматоскопические признаки цветовой и структурной асимметрии диспластических невусов становятся заметными только со временем (рис. 7, 8) и не позволяют

исключать начальные проявления меланомы. В связи с этим важно начинать объективное наблюдение за пациентами группы риска максимально рано, чтобы точнее понимать длительность существования того или иного образования и динамику его развития. Клиническим признаком, позволяющим в таких ситуациях думать о доброкачественном процессе, будет обнаружение однотипных изменений со стороны остальных образований пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kittler H., Pehamberger H., Wolff K., Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(3):467–76. Doi: 10.1067/mjd.2000.107504.
- Menzies S.W., Gutenev A., Avramidis M., et al. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2001;137(12):1583–89. Doi: 10.1001/archderm.137.12.1583.
- Malvey J., Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol.* 2002;20(3):297–304. Doi: 10.1016/S0738-081X(02)00220-1.
- Robinson J.K., Nickoloff B.J. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):49–56. Doi: 10.1001/archderm.140.1.49.
- Bauer J., Blum A., Strohacker U., Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol.* 2005;152(1):87–92. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06370.x.
- Fuller S.R., Bowen G.M., Tanner B., et al. Digital dermoscopic monitoring of atypical nevi in patients at risk for melanoma. *Dermatol Surg.* 2007;33(10):1198–206. Doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33254.x.
- Altamura D., Avramidis M., Menzies S.W. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol.* 2008;144(4):502–6. Doi: 10.1001/archderm.144.4.502.
- Haenssle H.A., Korpas B., Hansen-Hagge C. et al. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):257–64. Doi: 10.1001/archdermatol.2009.370.
- Argenziano G., Mordente I., Ferrara G., et al. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):331–36. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08649.x.
- Argenziano G., Kittler H., Ferrara G., et al. Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up study. *Br. J. Dermatol.* 2010; (2): 267–73. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09416.x.
- Salerni G., Carrera C., Lovatto L., et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):836–45. Doi: 10.1016/j.jaad.2012.01.028.
- Fikrle T., Pizinger K., Szakos H., et al. Digital dermoscopic follow-up of 1027 melanocytic lesions in 121 patients at risk of malignant melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(2):180–86. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04438.x.
- Ungureanu L., Letca A., Şeniş S.C., et al. Patterns of change during the dermoscopic follow-up of melanocytic lesions in high risk patients. *Clujul Med.* 2015;88(1):38–43. Doi: 10.15386/cjmed-394.
- Rinner C., Tschandl P., Sinz C., Kittler H. Long-term evaluation of the efficacy of digital dermoscopy monitoring at a tertiary referral center. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(5):517–22. Doi: 10.1111/ddg.13237.
- Moscarella E., Tion I., Zalaudek I., et al. Both short-term and long-term dermoscopy monitoring is useful in detecting melanoma in patients with multiple atypical nevi. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):247–51. Doi: 10.1111/jdv.13840.
- Pampena R., Manfreda V., Kyrgidis A., et al. Digital dermoscopic changes during follow-up of de-novo and nevus-associated melanoma: a cohort study. *Int J Dermatol.* 2020;59(7):813–21. Doi: 10.1111/jid.14918.
- Saura S.P., March-Rodríguez A., Pujol R.M., et al. Two-step digital follow-up of patients at high risk for melanoma: a retrospective analysis of 152 patients. *Actas Dermosifilogr.* 2021;112(3):250–56. Doi: 10.1016/j.ad.2020.11.004.
- Сереев Ю.Ю., Мордовцева В.В. Опыт диагностики меланомы кожи диаметром менее 6 мм. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(4):97–105. [Sergeev Yu.Yu., Mordovtseva V.V. Experience in diagnosing skin melanoma with a diameter of less than 6 mm. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2018;17(4):97–105. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/klinderma20181704197.
- Сереев Ю.Ю., Сереев В.Ю., Мордовцева В.В. и др. Меланома кожи в 2019 г.: особенности клинической и дерматоскопической картины опухоли на современном этапе. *Фарматека.* 2020;27(8):28–35. [Sergeev Yu.Yu., Mordovtseva V.V., et al. Malignant melanoma in 2019: clinical and dermoscopic features today. *Farmateka.* 2020;27(8):28–35. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/farmateka.2020.8.28-35.
- Geller A.C., Greinert R., Sinclair C., et al. A nationwide population-based skin cancer screening in Germany: proceedings of the first meeting of the International Task Force on Skin Cancer Screening and Prevention (September 24 and 25, 2009). *Cancer Epidemiol.* 2010;34(3):355–58. Doi: 10.1016/j.canep.2010.03.006.
- US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., et al. Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;316(4):429–35. Doi: 10.1001/jama.2016.8465.
- Collins M.K., Secret A.M., Ferris L.K. Screening for melanoma. *Melanoma Res.* 2014;24(3):428–36. Doi: 10.1097/CMR.0b000000000000104.
- Сереев Ю.Ю., Сереев В.Ю., Мордовцева В.В.

Заключение

Выявление значимых структурных изменений со стороны единичного образования у пациента группы риска следует рассматривать как показание к проведению эксцизионной диагностической биопсии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Динамическое наблюдение за мелано-
цитарными образованиями при помо-
щи дерматоскопии (обзор литературы).
Медицинский алфавит. Серия «Дерматология».

2020;1.6(420):66–71. [Sergeev Yu.Yu.,
Sergeev V.Yu., Mordovtseva V.V. Dynamic
observation of melanocytic formations
using dermatoscopy (literature review).

Meditsinskii alfavit. Seriya «Dermatologiya».
2020;1.6(420):66–71. (In Russ.).

Поступила / Received: 04.11.2021

Принята в печать / Accepted: 08.12.2021

Автор для связи: Юрий Юрьевич Сергеев, Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи (Москва); кафедра дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия; tosergeev@gmail.com

Corresponding author: Yuri Yu. Sergeev, Society of Dermatoscopy and Optical Diagnostics of the Skin (Moscow); Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia; tosergeev@gmail.com

ORCID:

Сергеев Ю.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-4193-1579>

Бейнусов Д.С., <https://orcid.org/0000-0002-3836-3945>

Мордовцева В.В., <https://orcid.org/0000-0002-6396-2720>

Сергеев В.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8487-137X>

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с журналом «Фарматека».

«Фарматека» – это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 14 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько специализированных выпусков по узким тематикам.

К рассмотрению принимаются статьи, напечатанные стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервал, рисунки предоставляются отдельно. Статья должна содержать официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, подтверждающие право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

Статья должна включать:

1. название;
2. фамилии и инициалы авторов, ORCID/Scopus ID всех авторов;
3. аффилиацию – полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
4. информацию об авторе для корреспонденции: ФИО полностью, ученая степень, должность, место работы, контакты (e-mail, телефон).
5. резюме и ключевые слова (на русском и английском языках).
6. рисунки и таблицы (на усмотрение автора).
7. библиографию.

В конце статьи должны быть раскрыты конфликт интересов и источник финансирования.

Все материалы предоставляются по электронной почте на адрес редакции: pharmateca@yandex.ru

Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Для оригинальных статей обязательно наличие структурированного резюме (обоснование, цель, методы, результаты, заключение).

Текст

Объем оригинальной статьи около 7–8 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Обзоры не должны превышать 12 страниц. Для статей разного типа существуют соответствующие шаблоны оформления и структурирования, представленные на сайте журнала.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

Иллюстрации и подписи к ним. Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение от 300 dpi, размер от 1 Мб. Нумерация рисунков дается арабскими цифрами согласно порядку их упоминания в тексте. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Библиография. Источники перечисляются строго в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках. Для русскоязычных источников оформляется транслитерация (авторы и название журнала – транслитерация, название статьи/книги – английский перевод). Если статья, имеет DOI, необходимо его указать.

Примеры оформления:

Книги

1. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. Primary hypertension as a pathology of cell membranes. Moscow, 1987. (In Russ.).]
2. Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) Primer on kidney disease. San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

Журналы

1. Вербовая Н.И., Капалова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. Врач. 2014;8:66–8. [Verbovaya N.I., Kapalova I.Yu., Verbovoj A.F. The content of osteoprotegerin and adipokines in hypothyroidism in women. Vrach. 2014;8:66–8. (In Russ.).]
2. Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. Hypertension. 2007;50:474–80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.107.088088

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к публикации не принимаются. Статьи, несоответствующие указанным требованиям, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

По всем интересующим вопросам просьба обращаться в редакцию: тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: pharmateca@yandex.ru

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.

© А.В. Миченко, Д.В. Романов, А.Н. Львов, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.42-46>

Зуд в дерматовенерологии: психосоматические аспекты и новые мишени для терапии

А.В. Миченко¹, Д.В. Романов^{2,3}, А.Н. Львов^{1,4}

¹ Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УГД РФ, Москва, Россия

² Кафедра психиатрии и психосоматики ИКМ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

⁴ Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Pruritus in dermatovenerology: psychosomatic aspects and new targets for therapy

A.V. Michenko¹, D.V. Romanov^{2,3}, A.N. Lvov^{1,4}

¹ Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Department of Psychiatry and Psychosomatics, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia

³ Research Center for Mental Health, Moscow, Russia

⁴ Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Хронический зуд – один из наиболее тяжелых субъективных симптомов, чаще всего наблюдающийся при тех или иных заболеваниях кожи. В то же время известно, что ощущение зуда может возникать или усугубляться на фоне стрессогенных воздействий либо в рамках ряда психосоматических и психических расстройств. В настоящей статье представлен обзор факторов, провоцирующих зуд, и рассмотрены новые направления разработки наружных и системных противозудных препаратов.

Ключевые слова: зуд, психосоматические расстройства, психические расстройства, противозудные препараты, лечение

Для цитирования: Миченко А.В., Романов Д.В., Львов А.Н. Зуд в дерматовенерологии: психосоматические аспекты и новые мишени для терапии. Фарматека. 2021;28(14):42–46. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.42-46

Chronic itching is one of the most severe subjective symptoms, most often observed in certain skin diseases. At the same time, it is known that the itching can arise or worsen against the background of stressful events or within the framework of a number of psychosomatic and mental disorders. This article provides an overview of the factors provoking itching, and discusses new directions for the development of topical and systemic antipruritic drugs.

Keywords: pruritus, psychosomatic disorders, mental disorders, antipruritic drugs, treatment

For citations: Michenko A.V., Romanov D.V., Lvov A.N. Pruritus in dermatovenerology: psychosomatic aspects and new targets for therapy. Farmateka. 2021;28(14):42–46. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.42-46

Введение

Зуд (лат. *pruritus*) представляет собой клинический феномен, относящийся к регистру патологических телесных ощущений, в описательном плане определяемый как ощущение, сопровождающееся стремлением расчесывать кожу [1]. Это одна из самых частых жалоб пациентов с заболеваниями кожи, значительно снижающая качество жизни пациентов при хроническом течении.

Классификации зуда

Хотя зуд рассматривается прежде всего как проявление, наиболее широко представленное в дерматологической практике (согласно доступным эпидемиологическим данным, 35% дерматологических больных страдают от зуда) [2], все многообразие причин, способных обуславливать воз-

никновение обсуждаемого симптома, не исчерпывается кожной патологией. Это положение находит подтверждение в современных этиологических классификациях зуда. Наряду с дерматологическим или пруритогенным (вызванным кожными заболеваниями: атопическим дерматитом, экземой и др.) принято выделять также системный (детерминированный патологией внутренних органов, например первичным билиарным циррозом, хронической почечной недостаточностью, болезнью Ходжкина и др.), неврологический/невропатический/нейрогенный (вызванный поражением, компрессией, травмой нервных стволов), психогенный/функциональный/идиопатический/соматоформный зуд (обусловленный психической патологией), многофакторный (при сочетании двух и более вышеперечисленных причин)

и зуд неясной этиологии, при котором не удается определить его причину [3–7].

R. Twycross et al. была предложена классификация зуда [8] в зависимости от его происхождения. Пруритоцептивный зуд, развивающийся на фоне воспаления, сухости или других явно присутствующих патологических изменений кожи, например при экземе, атопическом дерматите, чесотке. Невропатический зуд, обусловленный анатомическими нарушениями в центральной или периферической нервной системе, например при постгерпетической невралгии и опухолях центральной или периферической нервной системы. Нейрогенный зуд, имеющий центральное происхождение в отсутствие признаков патологии нервной системы. Таковым является зуд, развившийся в ответ на дей-

стве циркулирующих пруритогенных веществ, например при холестазах, и зуд вследствие центрального возбуждения или патологического процессинга афферентной сенсорной информации с периферии. Психогенный зуд, вызванный психологическими факторами и также наблюдающийся при дерматозойном бреде или тактильных галлюцинациях.

Международным форумом по изучению зуда (IFSI) предложена его клиническая классификация с выделением нескольких групп.

К первой группе отнесен зуд на фоне тех или иных дерматозов, включая воспалительные и инфекционные заболевания кожи, аутоиммунные реакции, генодерматозы, дерматозы беременных и лимфомы кожи.

Вторая группа включает зуд здоровой кожи либо зуд, связанный с системным, неврологическим или психосоматическим заболеванием. Пациенты этой группы страдают от зуда кожи в отсутствие высыпаний на коже. Среди системных заболеваний, сопровождающихся зудом, следует упомянуть эндокринные и метаболические расстройства, инфекции, гематологические и лимфопролиферативные заболевания, солидные опухоли и зуд, вызванный приемом лекарственных препаратов.

Третья группа включает хронические экскориации. Здесь кожный зуд неизменно приводит к расчесыванию и трению кожи, соответственно, к ссадинам, коркам, лихенификации, папулам и узелкам. У этих пациентов заметная царапина отметины, и зуд у них продолжается уже давно – иногда даже годы.

Этиология

Несмотря на то что в упомянутых систематиках учитывается гетерогенность кожного зуда, внимание исследователей к перечисленным выше вариантам распределено неравномерно. Множество работ посвящено прежде всего пруритогенному и системному кожному зуду. Напротив, значительно меньше публикаций касается

зуда, вызванного психической/неврологической патологией, что может указывать на недостаточное внимание к проблеме.

Несмотря на немногочисленность обсуждаемых публикаций, обращает на себя внимание разнообразие психической/неврологической патологии, сопровождающейся зудом. В литературе приводятся характеристики «психического» зуда при депрессиях [9], истерических конверсионных расстройствах [10] соматоформных [11] и козностезиопатических синдромах [12, 13], а также невропатического зуда при опоясывающем герпесе [14, 15], тригеминальном трофическом синдроме [16–18], спинальных поражениях вследствие синингомиелии, опухолевого роста, рассеянного склероза, травмы, синдрома Браун–Секара [19–23], радикулопатий в форме «брахиорадиального зуда» и «парестетической ноталгии» (notalgia paresthetica) [24–27], «полиневропатии тонких волокон» [28].

Наряду с перечисленными психопатологическими и неврологическими расстройствами имеются указания на то, что зуд может быть проявлением эпилепсии, рассматриваемой современными авторами как нейропсихиатрическое заболевание [29]. Однако описание зуда при эпилепсии ограничивается казуистикой¹. Единственной доступной публикацией, посвященной эпилептическому зуду, является работа J. Facione et al. (2010), представляющая собой анализ случая заболевания у ребенка 8 лет, страдавшего от диффузного зуда, впервые возникшего за 2 месяца до обращения за медицинской помощью [30]. Расстройство манифестировало внезапно, когда во время урока мальчик поднялся со своего места и начал с ожесточением расчесывать кожу всего тела (за исключением лица), а затем так же внезапно вернулся на свое место. При медицинском осмотре на коже коленных и локтевых сгибов были обнаружены следы расчесов – экскориации. Детальное параклиническое обследование позволило исключить кожную или системную патологию, включая паразитарные и

инфекционные заболевания, способные вызывать зуд. Заподозрив неврологическую обусловленность симптома и поставив предварительный диагноз исследователям удалось клинически, когда во время одной из консультаций у ребенка развился эпилептический приступ – сложный парциальный двигательный припадок. Приступу предшествовала аура (жалобы на покалывание в носу), вслед за которой развился пароксизм: ребенок запрокинул голову, возникли хрипы в горле, судороги в мышцах рук, затем последовал гипертонус конечностей при выпрямленном корпусе. Стоя, пациент стал яростно расчесывать все тело, что также сопровождалось стереотипными расчесывающими движениями рук в воздухе. Во время припадка, который длился около минуты, ребенок был без сознания. После внезапного окончания приступа была выполнена электроэнцефалограмма (ЭЭГ), в результате чего зарегистрирована типичная эпилептическая активность с характерными зубцами, особенно выраженная в области левой лобной доли. Диагностирована парциальная лобная идиопатическая эпилепсия, назначена терапия карбамазепином с эффектом.

Таким образом, спектр этиологических факторов зуда широк. И поскольку тесная связь кожи и нервной системы разносторонне проиллюстрирована во множестве исследований, в настоящее время общепризнанно влияние стрессогенных воздействий и особенностей психического статуса пациента, включая наличие широкого спектра психических расстройств, на формирование ощущения зуда у пациента. Морфологическим субстратом, реализующим стрессогенные воздействия на уровне кожи, являются нервные волокна и широкий спектр нейромедиаторов, нейропептидов и их рецепторов, расположенных не только на нервных, но и на других клетках кожи (эпидермоцитах, тучных клетках, клетках сосудистой стенки и др.). Поступление сигнала от нервных волокон приводит к стимуляции выброса нейромедиаторов и нейро-

¹ Преимущественно речь идет о зуде как о побочном эффекте противоэпилептических препаратов.

пептидов, в свою очередь активизирующих выделение провоспалительных цитокинов, вещества Р и других компонентов, инициирующих развитие или усугубляющих воспалительные процессы в коже, а также провоцирующих или усиливающих ощущение зуда и жжения в коже. Косвенным, но весьма очевидным подтверждением участия нервной системы в развитии воспалительных зудящих дерматозов служат случаи регресса высыпаний после травматического повреждения нервных волокон или пареза [31–33]. И наоборот, хронически протекающие высыпания на коже, сопровождающиеся интенсивным зудом, нарушающим сон и значительно снижающим качество жизни пациента, способствуют формированию или усугублению различных нозогенных реакций и вторичных психических расстройств. Таким образом, замыкается патологический круг, усугубляющий течение как заболевания кожи, так и сопутствующего психосоматического расстройства.

Для прерывания этого замкнутого круга проводятся фундаментальные

исследования механизмов формирования ощущений зуда как при дерматозах, так и при психосоматических расстройствах, в которых выявляются потенциальные мишени для последующей противозудной терапии патологических состояний кожи. Например, гистамин и его рецептор играют центральную роль при формировании зуда при крапивнице. Протеинкиназы (и соответствующие рецепторы PARs) являются медиаторами зуда при атопическом дерматите и акне. Субстанция Р (и рецептор нейрокина 1) вовлечена в формирование зуда при атопическом дерматите, Т-клеточной лимфоме кожи и псориазе. Термальные рецепторы TRP опосредуют формирование сигналов о зуде при невропатическом зуде и псориазе. Интерлейкин-31 (ИЛ-31) и цитокиновые рецепторы к ИЛ-31 играют важную роль в формировании зуда при атопическом дерматите и Т-клеточной лимфоме кожи.

Принципы терапии

Соответственно, для коррекции воспаления и зуда при различных

заболеваниях и расстройствах, сопровождающихся выраженным зудом, используются различные лекарственные препараты, воздействующие на те или иные патогенетически значимые мишени (см. таблицу). Многие годы основным противозудным препаратом служили антигистаминные. Однако в настоящее время спектр лекарственных препаратов с противозудным эффектом существенно расширяется [34]. Большинство из этих лекарственных молекул исходно создавались для достижения противовоспалительного эффекта, а уменьшение ощущения зуда стало дополнительным их положительным свойством.

Например, агонисты и антагонисты катионных каналов TRP стали перспективным средством борьбы с зудом, поскольку TRPV1, TRPM8, TRPA1 и TRPV3 участвуют в развитии зуда (при воздействии гистамина, каннабиноидов, гипертермии, гиперацидных условий), вызывая высвобождение пруритогенных нейропептидов, включая вещество Р [35]. Наружное нанесение капсаицина (0,025–0,3%) активирует и со временем истощает каналы TRPV1, что доказано, уменьшая зуд при невропатическом зуде, узловом пруриго, заболеваниях почек. Однократное применение пластыря с капсаицином 8% избавляет от невропатического зуда на 85–100%, эффект сохраняется в течение года.

Еще одной новой мишенью для противозудной терапии стала фосфодиэстераза-4 (ФДЭ-4), которая присутствует в тучных клетках, эозинофилах, нейтрофилах, макрофагах и влияет на развитие иммунных реакций, опосредованных Т-хелперными клетками 1-го типа. Наружный ингибитор ФДЭ-4 крисаборол оказывает противовоспалительный и противозудный эффекты. В исследованиях 2-й фазы у подростков со среднетяжелым атопическим дерматитом 2%-ная мазь крисаборола уменьшала зуд на 79% при нанесении дважды в сутки [36]. Прием системного ингибитора ФДЭ-4 апремиласта также сопровождался выраженной редукцией зуда и улучшением качества жизни при бляшечном псориазе [37].

Поскольку содержание фактора роста нервов (ФРН), обеспечивающего раз-

Таблица Терапевтические мишени для коррекции зуда и воздействующие на них препараты [34, 35]

Молекула, опосредующая формирование зуда	Препарат, воздействующий на мишень
Иммуномодуляторная группа	
ИЛ-4	Питакинра
ИЛ-13	Питакинра Лебрикизумаб Тралокинумаб
ИЛ-4Ra	Дупилумаб
ИЛ-31R	Немолизумаб
ИЛ-23	Устекинумаб
ИЛ-17	Секукинумаб Иксекизумаб Бродалумаб
ИЛ-22	Фезакинумаб
IgE	Омализумаб
JAK/STAT	Тофациитиниб, Упадацитиниб Барцитиниб
PDE4	Апремиласт, Крисаборол
Рецептор к гистамину-4	ZPL389
Нейрональная группа	
NK1R (рецептор вещества Р)	Апрепитант, Серлопитант, Традипитант
TrkA (рецептор фактора роста нервов)	CT327
KOR (опиоидный рецептор)	Налфурафин, Азимадолин
TRPV1	Капсаицин
GABA рецепторы	Габалентин, Прегабалин
PAR-2	PZ-235, доксицилин
Потенциалуправляемый натриевый канал (Nav 1.7)	NeuP12
Другие	
Простагландин	Ацетилсалициловая кислота

вание нервных волокон и поддержание иннервации кожи, в очагах поражения при atopическом дерматите и псориазе повышено и коррелирует с интенсивностью зуда, он был избран очередной мишенью для создания противозудных молекул. Так, наружный ингибитор ФРН (СТ327), подавляющий ФРН путем блокирования его рецептора — тропомозин-рецепторной киназы А (TrkA), показал выраженный противозудный эффект в рандомизированном двойном слепом исследовании СТ327

2-й фазы с ранжированием доз и контролем с основной препарата. В каждой группе до 62% больных отметили уменьшение зуда на 50% по визуальной аналоговой шкале к 8-й неделе терапии [38].

Заключение

Таким образом, несмотря на множество факторов, провоцирующих зуд, спектр средств, позволяющих бороться с этим тяжелым субъективным симптомом, часто встречающимся в дер-

матологической практике, расширяется и открывает новые перспективы для улучшения качества жизни дерматологических пациентов.

Финансирование. Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Funding. This article was prepared without financial support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hafenreffer S. (1660). *Nosodochium, in quo Cutis, Eique Adaerentium Partium, Affectus Omnes, Singulari Method, et Cognoscendi et Curandi Fidelissime Traduntur.* Ulm: Kuhn., Savin J.A. How should we define itching? *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:268–69.
- Alexander H., Shah N., Palubin K, Chen S. Prevalence of pruritus in general dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol Suppl.* 2005;52:106.
- Harth W., Hermes B., Niemeier V., Gieler U. Clinical pictures and classification of somatoform disorders in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2006; 16(6):607–14.
- Paus R., Schmelz M., Biro T., Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest.* 2006;116:1174–85. Doi: 10.1172/JCI28553.
- Misery L., Alexandre S, Dutray S., et al. Functional itch disorder or psychogenic pruritus: suggested diagnosis criteria from the French psychodermatology group. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:341–44. Doi: 10.2340/00015555-0266.
- Ständer S., Weisshaar E., Mettag T., et al. Clinical classification of itch: a position paper of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:291–94. Doi: 10.2340/00015555-0305.
- Yosipovitch G., Samuël L.S. Neuropathic and psychogenic itchs. *Dermatol Ther.* 2008;21:32–41. Doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00167.x.
- Tkycross R., Greaves M.W., Handwerker H., et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM.* 2003;96:7–26. Doi: 10.1093/qjmed/hcg002.
- Pacan P., Grzesiak M., Reich A., Szepietowski J.C. Is pruritus in depression a rare phenomenon? *Acta Derm Venereol.* 2009;89:109–10. Doi: 10.2340/00015555-0576.
- Терентьева М.А., Белоусова Т.А. Психогенные (нозогенные) расстройства при хронических дерматозах. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004;6:270–72. [Terent'eva M.A., Belousova T.A. Psychogenic (nosogenic) disorders in chronic dermatoses. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2004;6:270–72. (In Russ.)].
- Harth W., Hermes B., Niemeier V., Gieler U. Clinical pictures and classification of somatoform disorders in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2006; 16(6):607–14.
- Смулевич А.Б., Дороженко И.Ю., Романов Д.В., Львов А.Н. Психопатология психических расстройств в дерматологической клинике (модель психической патологии, ограниченной пространством кожного покрова). Психические расстройства в общей медицине. 2012;1:4–14. [Smulevich A.B., Dorozhenko I.Yu., Romanov D.V., L'vov A.N. Psychopathology of mental disorders in a dermatological clinic (model of mental pathology, limited by the space of the skin). *Psikhicheskie rassstroistva v obshchei meditsine.* 2012;1:4–14. (In Russ.)].
- Романов Д.В., Андрущенко А.В. Под общ. ред. А.Б. Смулевича. *Пограничные психические и психосоматические расстройства в общей медицине (эпидемиологические аспекты): монография «Психические расстройства в клинической практике».* М., 2011. С. 100–229. [Romanov D.V., Andryushchenko A.V. Under total. ed. A.B. Smulevich. *Borderline mental and psychosomatic disorders in general medicine (epidemiological aspects): monograph «Mental disorders in clinical practice».* M., 2011. P. 100–229. (In Russ.)].
- Steinhoff M., Oaklander A.L., Szabó L.L., et al. Neuropathic Itch. *Pain.* 2019;160(Suppl. 1):11–6. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001551.
- Oaklander A.L. Common neuropathic itch syndromes. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(2):118–25. Doi: 10.2340/00015555-1318.
- Finlay A.Y. Trigeminal trophic syndrome. *Arch Dermatol.* 1979;115(9):1118.
- Nagel M.A., Gilden D. The trigeminal trophic syndrome. *Neurol.* 2011;77(15):1499. Doi: 10.1212/WNL.0b013e318232ac46.
- Curtis A.R., Oaklander A.L., Johnson A., Yosipovitch G. Trigeminal trophic syndrome from stroke: an under-recognized central neuropathic itch syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(2):125–28. Doi: 10.2165/11594060-000000000-00000.
- Yamamoto M., Yabuki S., Hayabara T., Otsuki S. Paroxysmal itching in multiple sclerosis: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981;44(1):19–22. Doi: 10.1136/jnnp.44.1.19.
- Kinsella L.J., Carney-Godley K., Feldmann E. Lichen simplex chronicus as the initial manifestation of intramedullary neoplasm and syringomyelia. *Neurosurg.* 1992;30(3):418–21. Doi: 10.1227/00006123-199203000-00019.
- Johnson R.E., Kanigsberg N.D., Jimenez C.L. Localized pruritus: a presenting symptom of a spinal cord tumor in a child with features of neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt. 2):958–61. Doi: 10.1067/mjd.2000.104000.
- Thielen A.M., Volkach N., Borradori L. Chronic hemicorporal prurigo related to a posttraumatic Brown-Séquard syndrome. *Dermatol.* 2008;217(1):45–7. Doi: 10.1159/000121500.
- Oaklander A.L. Common neuropathic itch syndromes. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(2): 118–25. Doi: 10.2340/00015555-1318.
- Eisenberg E., Barmeir E., Bergman R. Notalgia paresthetica associated with nerve root impingement. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(6):998–1000. Doi: 10.1016/s0190-9622(97)70083-5.
- Šitum M., Kolić M., Franceschi N., Pečina M. Notalgia paresthetica. *Acta Clin Croat.* 2018;57(4):721–5. Doi: 10.20471/acc.2018.57.04.14.
- Raison-Peyron N., Meunier L., Acevedo M.,

- Meynadier J. Notalgia paresthetica: clinical, physiopathological and therapeutic aspects. A study of 12 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;12(3):215–21.
27. Veien N.K., Laurberg G. Brachioradial pruritus: a follow-up of 76 patients. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):183–85. Doi: 10.2340/00015555-1006.
28. Amato A.A., Oaklander A.L. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 16-2004. A 76-year-old woman with numbness and pain in the feet and legs. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2181–89. Doi: 10.1056/NEJMcp049005.
29. Калинин В.В. Эпилепсия как нейропсихиатрическая проблема. Журнал психиатрии и психотерапии. 2004;6(1):12–8. [Kalinin V.V. Epilepsy as a neuropsychiatric problem. *Zhurnal psikiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2004;6(1):12–8. (In Russ.)]
30. Facione J., Andriamanantena D., Cinquetti G., et al. Un prurit épileptique [An epileptic pruritus]. *Presse Med*. 2010;39(5):607–9. French. Doi: 10.1016/j.lpm.2009.10.002.
31. Chowdhury M.M., Hedges R., Lanigan S.W. Unilateral resolution of palmar eczema and hyperhidrosis complicated by Horner's syndrome following ipsilateral endoscopic cervical sympathectomy. *Br J Dermatol*. 2000;143(3):653–54. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2000.03733.x.
32. Tarkowski E., Naver H., Wallin B.G., et al. Lateralization of cutaneous inflammatory responses in patients with unilateral paresis after poliomyelitis. *J Neuroimmunol*. 1996;67(1):1–6. Doi: 10.1016/0165-5728(96)00011-2.
33. Trollius A., Möller H. Unilateral eruption of endogenous eczema after hemiparesis. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(3):256–8.
34. Fowler E., Yosipovitch G. A New Generation of Treatments for Itch. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(2):adv00027. Doi: 10.2340/00015555-3347.
35. Yosipovitch G., Rosen J.D., Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1375–90.
36. Yosipovitch G., Stein Gold L.F., Iebwohl M.G., et al. Early relief of pruritus in atopic dermatitis with crisaborole ointment, a non-steroidal, phosphodiesterase 4 inhibitor. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:484–89. Doi: 10.2340/00015555-2893.
37. Bagel J., Iebwohl M., Stein Gold L., et al. Efficacy of Apremilast on Quality of Life Measures in Patients with Moderate Plaque Psoriasis (UNVEIL Phase IV Study). *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:AB119.
38. Roblin D., Yosipovitch G., Boyce B., et al. Topical TrkA kinase inhibitor CT327 is an effective, novel therapy for the treatment of pruritus due to psoriasis: Results from experimental studies, and efficacy and safety of CT327 in a phase 2b clinical trial in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:542–48. Doi: 10.2340/00015555-2047.

Получена / Received: 01.11.2021

Принята в печать / Accepted: 10.12.2021

Автор для связи: Анна Валентиновна Миченко, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия; amichenko@mail.ru

Corresponding author: Anna V. Michenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia; amichenko@mail.ru

ORCID:

А.В. Миченко, <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>

Д.В. Романов, <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

А.Н. Львов, <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>

© М.А. Агапова, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.47-51>**Омоложение лица с помощью нитевого лифтинга**

М.А. Агапова

Швейцарский центр омоложения Versua Clinic, Москва, Россия

Facial rejuvenation with thread lift

М.А. Агапова

Swiss Rejuvenation Center Versua Clinic, Moscow, Russia

В арсенале дерматокосметолога на сегодняшний момент имеется широкий спектр процедур, манипуляций и веществ, призванных служить борьбе с возрастными изменениями кожи пациентов. В нашей статье представлен обзор по одному из наиболее перспективных направлений – нитевому лифтингу.

Ключевые слова: нитевой лифтинг, лицо, старение, омоложение, рассасывающаяся нить, нерассасывающаяся нить

Для цитирования: Агапова М.А. Омоложение лица с помощью нитевого лифтинга. Фарматека. 2021;28(14):47–51. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.47-51

Currently, there is a wide range of procedures, manipulations and substances designed to the prevention of age-related changes in the skin of patients in the arsenal of a dermatocosmetologist. Our article provides an overview of one of the most promising areas – thread lift.

Keywords: thread lift face, aging, rejuvenation, absorbable thread, non-absorbable thread

For citations: Agapova M.A. Facial rejuvenation with thread lift. Farmateka. 2021;28(14):47–51. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.47-51

Введение

Заинтересованность женщин в совершенствовании своей внешности наиболее сильно проявляется в зрелом и раннем пожилом возрасте, что связано с естественными процессами старения и как следствие – потерей физической привлекательности, что приводит к снижению самооценки и качества жизни. Для борьбы со старением индустрия красоты на сегодняшний день предлагает широкий спектр методов его профилактики и восстановления природной красоты (филлеры, ботулинотерапия, нитевые техники, лазерная, ультразвуковая, радиоволновая терапия). За последние десятилетия косметология приобретает все большую значимость в социуме, т.к., по признанию многих людей, внешний вид влияет не только на уровень личной удовлетворенности, но и на расширение возможностей в деловой сфере деятельности [1]. Недовольство собственной внешностью и закономерно возникающий внутренний дискомфорт заставляют граждан обращаться за помощью к косметологу или пластическому хирургу не только для проведения каких-либо необходимых медицинских назначений или манипу-

ляций, но и получения эмоциональной поддержки в поиске душевного успокоения [2]. Стоит отметить, что возникающие неблагоприятные изменения внешности, в т.ч. и кожи, зачастую связаны с наличием невыявленной или неполноценно леченой соматической патологии. Так, у многих женщин, первично предъявляющих жалобы на ухудшение состояния кожи, при опросе обнаруживают в анамнезе частую смену настроения, повышенную утомляемость, раздражительность, которые при дальнейшем обследовании в значительном числе случаев связаны с различными эндокринопатиями [3].

Несмотря на бесспорное преобладание эстетической пластической хирургии в борьбе с сильно выраженнымптозом мягких тканей, важное место, по признанию как пациентов, так и медицинских специалистов, занимают мини-инвазивные процедуры, отличающиеся меньшим временем реабилитации, незначительным риском осложнений, хорошим соотношением «цена–качество», достижением результата естественности. К таким методикам относят химическую денервацию мимических мышц ботулотоксином, аугментацию мягких тканей

инъекциями моно- и поликомпонентных препаратов, лазерную шлифовку и различные технологии «омоложения» кожи с использованием свето-, радиочастотного и ультразвукового излучения [4]. Нехирургические манипуляции позволяют уменьшать выраженность морщин, а также улучшать общий рельеф кожи. Тем не менее с их помощью нельзя устранять птоз тканей, лежащих глубже, – жирового тела щеки и поверхностной мышечно-апоневротической системы (SMAS). Открытые хирургические операции остаются «золотым» стандартом при опущении кожи, подкожно-жировой клетчатки в старшей возрастной группе пациентов, а также при выраженном птозе и дряблости кожи и в зрелом возрасте, однако для более молодых людей при первых и слабовыраженных признаках старения в качестве альтернативы разработаны новые малоинвазивные техники, среди которых нитевые методы приобретают все больший вес. Нитевую подтяжку применяют и в качестве дополнения к традиционной открытой операции [5], и как самостоятельную закрытую процедуру, проводимую через мини-доступы без диссекции тканей [6].

Хочется отметить, что ни одна удачно проведенная операция или малоинвазивная манипуляция в индустрии красоты не может обойтись без полноценных знаний специалистами механизмов старения кожи человека, ее строения и факторов, влияющих на возникновение возрастных и патологических изменений.

Малоинвазивные методы коррекции инволюционных изменений кожи человека

R. Ganceviciene (2012) et al. предложили использовать алгоритм применения тех или иных антивозрастных методик с учетом их комплексного воздействия (см. таблицу) [7]. По данной классификации, нитевой лифтинг можно отнести к группе инвазивных вмешательств, направленных на восстановление и омоложение лица в целом.

Нитевые технологии в омоложении

Неоценимый вклад в популяризацию методов нитевого лифтинга среди пластических и эстетических хирургов всего мира принадлежит французскому ученому P. Fournier, который посредством своих публикаций и научных выступлений способствовал их распространению.

Стоит отметить, что в мире нитевые технологии применяют с эстетической целью в области не только лица, но и тела [8], а также в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии [9–10].

P. Yongtrakul et al. (2016) проанализировали доступные исследования применения нитевых технологий для омоложения лица с 1970 по 2015 г. и предложили следующую классификацию в зависимости от определенных характеристик материала [11].

По типам нити можно разделить с учетом трех основных характеристик.

1. Способ абсорбции:

1.1. Абсорбируемые нити, включая полидиоксаноновую нить (ПДО) [12], нить Silhouette Soft (поли-L-молочная кислота или Sculptra в твердой форме) и тонкая нить с двойным направлением рассасывающегося конуса [13].

1.2. Нерассасывающиеся нити, включая APTOS, Contour, Silhouette lift, Woffles (полипропилен).

2. Нить с насечками и без них (гладкая нить):

2.1. Нить с насечками.

Существует три типа нитей с насечками [14–15]:

1) двунаправленный (длинный шов), вставляется в полую иглу, а затем помещается в зону вмешательства;

2) однонаправленный (длинный шов), предназначены для «заякоривания» фиксируемых структур, таких как глубокая височная фасция;

3) нити с зубцами (короткие швы): примеры включают ПДО однонаправленную зубчатую нить, ПДО двунаправленную зубчатую нить и ПДО многонаправленную зубчатую нить [16].

2.2. Нити без насечек (гладкая нить).

Существует два типа нитей без насечек:

1) монофиламентная простая: к ним относят нити Mipasi и TR lift;

2) монофиламентная винтовая или спиральная: например, K2 винтовая лифтинговая нить и T-SCREW винтовая лифтинговая нить.

Отличие двунаправленной нити от однонаправленной и нити без насечек в том, что она не может смешаться из-за двусторонней фиксации, обеспечиваемой насечками. Однако в случае возникновения асимметрии тканей после вмешательства начиная от места введения возможно упрощение коррекции при изначальном использовании однонаправленной нити или нити без насечек [17–18].

3. Длина нитей.

Авторы предложили дополнительно классифицировать нити по ее длине, т.к. различие в ней приводит к изменению техник применения, например техники короткого шва и техники длинного шва:

3.1. Короткий шов – это любая нить короче 90 мм.

3.2. Длинный шов – это любая нить длиной более 90 мм.

На территории Российской Федерации чуть более 10 лет для коррекции инволютивных изменений лица и кожи применяют нити, различающиеся по химическому строению и производителю, причем география последних весьма обширна – от Южной Кореи до стран Евросоюза

Таблица Алгоритмы антивозрастного ухода за кожей

Методы коррекции	Антивозрастные методики
Косметологический уход	Ежедневный уход за кожей. Корректная защита от УФ-излучения. Эстетические неинвазивные процедуры
Местные (аппликационные) лекарственные или нелекарственные средства	Антиоксиданты. Клеточные регуляторы
Инвазивные манипуляции	Химические пилинги. Аппараты на основе света видимого спектра. Интенс-пульсовая терапия. Аблятивное и неаблятивное лазерное фотоомоложение. Радиочастотная терапия. Внутрикожные биостимулирующие и омолаживающие инъекции. Предотвращение развития мимических морщин. Коррекция статических и анатомических морщин. Восстановление (перераспределение) подкожной жировой клетчатки и потери ее объема, аугментация кожи и контурирование
Системные средства	Гормональная заместительная терапия. Антиоксиданты
Минимизирование влияния внешних факторов старения, изменение стиля жизни и привычек	Курение. Загрязнение. Излишняя инсоляция. Стресс. Питание, диета и пищевые нарушения. Физическая активность. Контроль за состоянием здоровья в целом
Профилактическая медицина	

и США. Стоит отметить, что одни из передовых – это отечественные технологии, представленные в нитях APTOS [19].

Основоположителем применения нитевых технологий в качестве метода коррекции состояния мягких тканей является М.А. Суламанидзе, который был в составе команды разработчиков нитей Aptos еще в 1998 г. и развивал данное направление в течение более 20 лет в сфере как дерматокосметологии, так и пластической хирургии, в т.ч. с зарубежными коллегами [20–25].

К особенностям нитевого лифтинга относится хорошая переносимость пациентами процедуры, возможность проведения ее в условиях местной или проводниковой анестезии, не увеличивающих рисков осложнений, характерных для внутривенной седации и общей анестезии [19, 20].

Многие исследователи говорят о необходимости соблюдения ряда условий для обеспечения долговременных и стабильных результатов нитевой подтяжки. Основоположителем нитевого лифтинга М.А. Суламанидзе (2011) определяет важность четких показаний к ее проведению с учетом индивидуальных особенностей пациентов [26], а С. Круглик и Е. Круглик акцентируют внимание на необходимости создания максимальных асептических условий для манипуляции с учетом инвазивности процедуры [27].

Следует отметить, что для практической деятельности остается актуальным разделение нитей в зависимости от их функций на несколько видов: биостимулирующие, армирующие и лифтинговые.

По данным некоторых авторов, при установке любых биостимулирующих нитей омолаживающий эффект достигается за счет интенсификации процессов регенерации в коже, в т.ч. выработки коллагена и эластина, а также повышения ее увлажненности [19]. Подобным действием могут обладать и другие компоненты нитей, например благородные металлы, однако их применение все больше становится историческим фактом [28].

Биостимуляция обусловлена не только химическими компонентами нитей (например, из полимолочной

кислоты), но и самим фактом нанесения травмы мягким тканям при их введении. Любая нить, введенная под кожу, стимулирует лейкоцитарную реакцию, миграцию макрофагов с последующей активацией фибробластов, отвечающих за активный синтез коллагена [29], что особенно важно при наличии инволютивных изменений кожи [30].

По мнению ряда исследователей, каждая из методик нитевого лифтинга имеет свои особенности, что диктует необходимость индивидуального подхода с учетом морфологического типа старения для получения оптимального косметического эффекта при невысоком риске развития осложнений. Важно помнить о старении кожи не как об отдельном процессе для каждого слоя, а как о комплексном явлении, что необходимо использовать при перемещении мягких тканей относительно нитей. Последние должны быть выполнены из рассасывающихся материалов, обладать биостимулирующими свойствами, а также создавать равномерно распределенный всей толщине тканей каркас [31].

Так, М.В. Gerges et al. (2021) провели квазиэкспериментальное исследование с целью оценки эффективности применения ПДО нитей для лифтинга нижней трети лица. В течение года были пролечены 10 пациентов, обратившихся с жалобами на старение кожи лица и опущение мягких тканей лица, им было установлено по две рассасывающиеся ПДО нити с каждой стороны в зоне морщин-«марионеток» с начальным местом введения иглы в предушной области и направлении нити к срединной линии в проекции нижней челюсти соответствующей стороны. Результат оценивали с помощью шкалы для морщин-«марионеток»: авторы отметили статистически значимое улучшение данного показателя незамедлительно после операции ($3,30 \pm 0,82$ и $1,70 \pm 0,82$ соответственно), причем хороший результат лечения сохранялся через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения. Такие показатели позволили авторам рекомендовать данный тип нитей для быстрого достижения эффекта в области нижней трети лица и даже отне-

сти процедуру к «офисным» техникам [32].

Н.Н. Moon et al. (2020) в своем исследовании при омоложении средней и нижней зон лица с помощью рассасывающихся ПДО нитей применяли височный доступ. Указанным методом был пролечен 21 пациент, результаты оценивали по Глобальной шкале эстетического улучшения (GAIS – Global Aesthetic Improvement Scale) через 6 месяцев после манипуляции, а также учитывали частоту развития тех или иных осложнений. Анализ данных показал «значительное улучшение» с учетом уровня шкалы после лечения (средний балл составил $3,62 \pm 0,84$). Кроме того, не было значительных различий в GAIS при оценке разных зон (средняя и нижняя зоны лица – $3,78 \pm 1,13$ балла, нижняя зона лица – $3,43 \pm 0,50$, средняя зона лица – $3,60 \pm 0,49$; $p > 0,05$), однако статистическая значимость не была достоверной. Кроме того, было выявлено 4 (19,0%) случая послеоперационных осложнений, которые спонтанно разрешились в течение 4 месяцев после манипуляции. Несмотря на полученные результаты, авторы пришли к выводу о необходимости полноценных масштабных клинических исследований [33].

Кроме положительных эффектов при применении нитевых техник стоит помнить и о риске развития осложнений. Среди возможных неприятных для пациента состояний после применения нитей выделяют отек мягких тканей, экхимоз, умеренный болевой синдром. К осложнениям относят инфицирование, кровотечение, видимость нитей и их пальпируемость, миграцию и появление на поверхности кожных покровов, их неровный рельеф, длительные болевые ощущения и субфебрильную температуру тела, невралгию и пр. [19, 20, 34, 35].

Z. Niu et al. (2021) провели мета-анализ данных в отношении рандомизированных исследований в мире, в которых с целью коррекции инволютивных изменений мягких тканей лица применяли нитевые технологии. Причиной послужила противоречивость мнения дерматокосметологов и пластических хирургов в мире в отношении частоты

ты ранних и отдаленных осложнений при использовании нитей. В результате анализа 26 источников данных авторы выделили следующие осложнения: наиболее часто встречаемое во всех исследованиях – западение кожи (10%), парестезия (6%), видимость или пальпируемость нити (4%), инфицирование мягких тканей (2%), выход нити из тканей – экструзия (2%). Авторы отметили меньшее число осложнений в случае резорбируемых нитей по сравнению с нерезорбируемыми в отношении появления парестезии (3,1 и 11,7% соответственно) и экструзии нити (1,6 и 7,6% соответственно).

У пациентов старше 50 лет значительно чаще по сравнению с молодыми имело место западение кожи над нитями (16 и 5,6% соответственно) и инфицирование мягких тканей (5,9 и 0,7%). Кроме того, авторы отметили снижение удовлетворенности результатами лечения в отдаленной перспективе по сравнению с данным показателем, определяемым сразу после процедуры (88 и 98% соответственно), и по этой причине рекомендовали ограничить использование нерезорбируемых нитей при лицевом нитевом лифтинге у пациентов пожилого возраста, а также в каждом случае предупреждать

о возможном недолгосрочном эффекте лечения [36].

Заключение

В результате проведенного анализа литературных данных мы пришли к выводу, согласно которому одним из наиболее перспективных методов нехирургической коррекции инволютивных изменений кожи и мягких тканей лица в целом является нитевой лифтинг.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пономарева Ж.В. Психологические аспекты эстетической хирургии при старении. *Русский медицинский журнал*. 2008;8:569. [Ponomareva Zh.V. Psychological aspects of aesthetic surgery in aging. *Russkii meditsinskiy zhurnal*. 2008;8:569. (In Russ.).]
2. Бекетова Н.М., Шарова А.А. Образ тела. Инъекционные методы в косметологии. 2013;3. [Beketova N.M., Sharova A.A. Body image. *Inktsionnyye metody v kosmetologii*. 2013;3. (In Russ.).]
3. Куцковская Я.А., Дворянинова И.Е., Золотова О.И. и др. Возможности улучшения качества кожи у женщин. Результаты клинического исследования влияния препарата Клайра на кожу женщин разных возрастных групп. *Проблемы репродукции*. 2014;5:43–51. [Yutskovskaya Ya.A., Dvoryaninova I.E., Zolotova O.I., et al. Possibilities of improving the quality of skin in women. Results of a clinical study of the effect of Klayra on the skin of women of different age groups. *Problemy reprodukcii*. 2014;5:43–51. (In Russ.).]
4. Hodgkinson D.J. Clinical applications of radiofrequency: non surgical skin tightening (Thermage). *Clin Plast Surg*. 2009;36(2):261–68. Doi: 10.1016/j.cps.2008.11.006.
5. Paul M.D. Barbed sutures for aesthetic facial plastic surgery: indication and techniques. *Clin Plast Surg*. 2008;35(3):451–61. Doi: 10.1016/j.cps.2008.03.005.
6. Hochman M. Midface barbed suture lift. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2007;15(2):201–7. Doi: 10.1016/j.fsc.2007.02.002.
7. Ganceviciene R. Skin anti-aging strategies. *Dermato-endocrinol*. 2012;4(3):308–19. Doi: 10.4161/derm.22804.
8. Arora G., Arora S. Thread lift in breast ptosis. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(4):228. Doi: 10.4103/JCAS.JCAS_91_17.
9. Alsayed A.A., et al. Extrafacial Loose Areolar (XFLA) Thread Lifting (A Novel Technique). *Mod Plast Surg*. 2020;10(04):108.
10. Peled M. S213: Treatment of Gunshot Injuries to the Face. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(9):109. Doi: 10.1016/j.joms.2006.06.203.
11. Yongtrakul R., et al. Thread lift: classification, technique, and how to approach to the patient. *World Acad Sci Eng Technol*. 2016;10(10):558–66.
12. Boland E.D., et al. Electrospinning polydioxanone for biomedical applications. *Acta Biomaterial*. 2005;1(1):115–23. Doi: 10.1016/j.actbio.2004.09.003.
13. Gamboa G.M., Vasconez L.O. Suture suspension technique for midface and neck rejuvenation. *Ann Plast Surg*. 2009;62(5):478–81. Doi: 10.1097/SAP.0b013e31818c4b45.
14. Kalra R. Use of barbed threads in facial rejuvenation. *Indian J Plast Surg*. 2008;41(Suppl. 01):93–100.
15. Rashid R., et al. Breaking strength of barbed polypropylene sutures: rater-blinded, controlled comparison with nonbarbed sutures of various calibers. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):869–72. Doi: 10.1001/archderm.143.7.869.
16. Suh D.H., et al. Outcomes of polydioxanone knotless thread lifting for facial rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2015;41(6):720–25. Doi: 10.1097/DSS.0000000000000368.
17. Horne D.F., Kaminer M.S. Reduction of face and neck laxity with anchored, barbed polypropylene sutures (contour threads). *Skin Ther Lett*. 2006;11(1):5–7.
18. Wu W. Non surgical facelifting with long barbed suture slings. *J Aesthet Chic*. 2013;1:13–9.
19. Жухова О.Г., Тищенко А.Л. Лифтинг с использованием биорезорбируемых нитей. *Инъекционные методы в косметологии*. 2012;2. [Zhukova O.G., Tishchenko A.L. Lifting using bioresorbable threads. *Inktsionnyye metody v kosmetologii*. 2012;2. (In Russ.).]
20. Sulamanidze M., Sulamanidze G. APTOS suture lifting methods: 10 years of experience. *Clin Plast Surg*. 2009;36(2):281–306. doi: 10.1016/j.cps.2008.12.003.
21. Sulamanidze M., Sulamanidze G. Surgical suture material and a method to the use there. WO. 2007/133103 A1.
22. Sulamanidze M.A., Fournier P.F., Falkidze T.G., et al. Removal of facial soft tissue ptosis with special threads. *Dermatol Surg*. 2002;28(5):367–71. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01297.x.
23. Sulamanidze M., Sulamanidze G. Lifting of soft tissues: old philosophy, new approach – a method of internal stitching (Aptosneedle). *J Jap Soc Aesth Surg*. 2005;42(5):182.
24. Sulamanidze M., Sulamanidze G. Facial lifting with Aptos Methods. *J Cutan Aesthet Surg*. 2008;1(1):7–11. doi: 10.4103/0974-2077.41149.
25. Суламанидзе М., Суламанидзе Г. Подтяжка мягких тканей лица с помощью нитей. *Инъекционные методы в косметологии*. 2010;2:38–44. [Sulamanidze M., Sulamanidze G. Tightening of the soft tissues of the face using threads. *Inktsionnyye metody v kosmetologii*. 2010;2:38–44. (In Russ.).]
26. Суламанидзе М.А., Воздвиженский И.С., Суламанидзе Г.М. и др. Опыт профилактики и лечения осложнений при нитевом омоложении лица и шеи. *Вестник эстетической медицины*. 2011;4:27–35. [Sulamanidze M.A., Vozdvizhenskii I.S., Sulamanidze G.M., et al. Experience in the prevention and treatment

- of complications in thread rejuvenation of the face and neck. *Vestnik esteticheskoi meditsiny*. 2011;4:27–35. (In Russ.).
27. Круглик С., Круглик Е. Подтяжка лица нитями из полидиоксанола: от простого к сложному. *Kosmetik International*. 2017;3:76–81. [Kruglik S.; Kruglik E. Facelift with polydioxanone threads: from simple to complex. *Kosmetik International*. 2017;3:76–81.]
28. Прокудин С.В., Сабан И., Мантурова Н. и др. Анатомическое обоснование нитевых подтяжек средней трети лица и ментальной зоны. *Вестник эстетической медицины*. 2013;4:30–7. [Prokudin S.V., Saban I., Manturova N., et al. Anatomical substantiation of thread lifts of the middle third of the face and mental zone. *Vestnik esteticheskoi meditsiny*. 2013;4:30–7. (In Russ.).]
29. Шарова А.А. Осложнения после имплантации мезонитей. *Kosmetik International*. 2013;4:83–8. [Sharova A.A. Complications after mesothread implantation. *Kosmetik International*. 2013;4:83–8.]
30. Ise N. Silhouette sutures for treatment of facial aging: Facial rejuvenation, remodeling and facial tissue support. *Clin Plast Surg*. 2008;35(4):481–86. Doi: 10.1016/j.cps.2008.05.004.
31. Кодаков А.А., Федоров П.Е. К вопросу о долговечности эффекта процедур нитевого омоложения. *Инъекционные методы в косметологии*. 2016;3:66–70. [Kodakov A.A., Fedorov P.E. On the question of the durability of the effect of thread rejuvenation procedures. *Inektsionnye metody v kosmetologii*. 2016;3:66–70. (In Russ.).]
32. Geiges M.W., et al. The Efficacy of the Absorbable Polydioxanone (PDO) Thread Lift in Lower Face (Marionette Line) Rejuvenation. *J Adv Med Res*. 2021;52–60. Doi: 10.9734/jammr/2021/v33i830886.
33. Moon H.J., Chang D., Lee W. Short-term treatment outcomes of facial rejuvenation using the mint lift fine. *Plast Reconstruct Surg Global Open*. 2020;8(4):e2775. Doi: 10.1097/GOX.0000000000002775.
34. Cho J.M. Effect of platelet-rich plasma on UVB induced skin wrinkles in nude mice. *J Plastic Reconstr Aesth Surg*. 2011;64(2):31–9. Doi: 10.1016/j.bjps.2010.08.014.
35. Choi M.S., Byeon H.S., Moon H.J. Short-term safety of facial rejuvenation using an absorbable polydioxanone monofilament thread in patients with mild-to-moderate facial skin sagging. *Arch Aesth Plast Surg*. 2020;26(2):53–6. Doi: 10.14730/aaps.2019.01928.
36. Niu Z., et al. A meta-analysis and systematic review of the incidences of complications following facial thread-lifting. *Aesth Plast Surg*. 2021;45(5):2148–2158. Doi: 10.1007/s00266-021-02256-w.

Поступила / Received: 06.10.2021

Принята в печать / Accepted: 26.11.2021

Автор для связи: Марина Александровна Агапова, врач-дерматолог-косметолог, Швейцарский центр омоложения Versua Clinic, Москва, Россия; marinaagapova505@gmail.com
Corresponding author: Marina A. Agapova, Dermatologist-Cosmetologist, Swiss Center for Rejuvenation Versua Clinic, Moscow, Russia; marinaagapova505@gmail.com

© М.А. Петрий, Н.Е. Мантурова, Е.А. Шатохина, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.52-56>

Аппаратные методики как эффективный метод коррекции стрий

М.А. Петрий^{1, 2}, Н.Е. Мантурова^{3, 4}, Е.А. Шатохина^{1, 5}

¹ Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

² Клиника «Ланцетъ-Центр», ООО «Делайт-Ланцетъ», Москва, Россия

³ АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва, Россия

⁴ Кафедра пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁵ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Instrumental techniques as an effective method for correcting stretch marks

M.A. Petriy^{1, 2}, N.E. Manturova^{3, 4}, E.A. Shatokhina^{1, 5}

¹ Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² "Lancet-Center" Clinic, OOO "Delight-Lancette", Moscow, Russia

³ OOO "Institute of Plastic Surgery and Cosmetology", Moscow, Russia

⁴ Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Cosmetology and Cellular Technologies, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵ Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Стрии – линейные участки кожной атрофии, локализующиеся в местах наибольшего растяжения кожи. Наличие линейных атрофий считается косметическим дефектом, способным вызывать значительный психологический дискомфорт и снижать качество жизни пациентов. В связи с этим эстетическая коррекция стрий остается актуальной проблемой дерматокосметологии. В данной статье представлен обзор литературы, посвященной современным методам лечения стрий. Рассмотрены принципы воздействия аппаратных методик коррекции и данные клинических исследований.

Ключевые слова: стрии, растяжки, линейная атрофия кожи, лазеротерапия, фракционный фототермолиз, абляционный лазер

Для цитирования: Петрий М.А., Мантурова Н.Е., Шатохина Е.А. Аппаратные методики как эффективный метод коррекции стрий. Фарматека. 2021;28(14):52–56. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.52-56

Stretch marks are linear areas of cutaneous atrophy, localized in places of greatest stretch of the skin. The presence of linear atrophies is a cosmetic defect that can cause significant psychological discomfort and reduce the quality of life of patients. In this regard, aesthetic correction of stretch marks is an urgent problem in dermatocosmetology. This article provides a review of the literature on modern methods of treating stretch marks. The principles of the impact of instrumental correction techniques and data from clinical trials are discussed.

Keywords: striae, stretch marks, linear skin atrophy, laser therapy, fractional photothermolysis, ablation laser

For citations: Petriy M.A., Manturova N.E., Shatokhina E.A. Instrumental techniques as an effective method for correcting stretch marks. Farmateka. 2021;28(14):52–56. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.52-56

Введение

Стрии (*striae distensae*), широко известные как растяжки, представляют собой линейные участки кожной атрофии, локализующиеся в местах наибольшего растяжения кожи [1]. Распространенность линейных атрофий в популяции варьируется от 50 до 80%, причем у женщин они встречаются вдвое чаще, чем у мужчин [2]. В развитии *striae distensae* немаловажную роль играет генетическая предрасположенность, о чем свидетельствует выявление стрий у монозиготных близнецов [3].

Как известно, линейные атрофии могут появляться во время беременности (от 43 до 88%), полового созревания (от 6 до 86%), при ожирении, быстром

наборе и резком снижении массы тела (43%). [4] Кроме того, стрии наблюдаются при патологических состояниях и заболеваниях – синдроме/болезни Кушинга, синдроме Марфана, хронических заболеваниях печени, а также как побочный эффект, связанный с использованием препаратов определенных фармакологических групп: системных или местных кортикостероидов, противовирусных препаратов группы ингибиторов протеаз (индинавир), контрацептивов, нейролептиков, и др. [2, 4, 5].

Патогенез

На сегодняшний день считается, что в основе патогенеза формирования

стрий лежит снижение резистентности кожи к растяжению. Это в первую очередь обусловлено генетической предрасположенностью, гормональным дисбалансом, нарушением структуры соединительной ткани дермы с участием компонентов внеклеточного матрикса [5].

В образцах кожи, взятых из очагов линейных атрофий, наблюдается снижение синтеза фибробластами фибриллина, эластина, фибронектина и коллагена, в то время как способность продуцировать коллагеназу, эластазу и гиалуронидазу остается на прежнем уровне. Основная функция последних заключается в активном разрушении структурных белков, уча-

ствующих в поддержании прочности кожи. В связи с этим при избыточном растяжении кожи происходит необратимое разрушение структур сетчатого слоя дермы, при сохранении целостности эпидермиса [6].

Роль гормональных нарушений в патогенезе стрий была продемонстрирована в исследовании R.C. Cordeiro et al. Авторы выявили повышение чувствительности рецепторов к эстрогенам в 2,2 раза, к андрогенам в 1,8, к глюкокортикоидам в 1,7 раза в образцах ткани из пораженной области по сравнению с непораженной кожей. Таким образом, можно предположить, что повышенная чувствительность рецепторов к гормонам в областях с большим механическим растяжением кожи влияет на метаболизм экстрацеллюлярного матрикса, что ведет к формированию стрий [7].

Клиническая картина

Клинически линейные атрофии представлены единичными или множественными полосами, расположенными перпендикулярно линиям натяжения кожи. Так, типичной локализацией стрий у беременных женщин является кожа живота, груди, бедер и ягодиц; у молодых людей они обычно располагаются в области поясницы, коленей и наружных поверхностей бедер, у спортсменов – в областях активного роста мышечной массы [5, 8].

Процесс формирования стрий происходит в три стадии. Острая стадия (*striae rubrae*) характеризуется наличием параллельных или радиально расходящихся полос буро-красного цвета, которые незначительно возвышаются или располагаются на одном уровне с окружающей кожей (рис. 1). В подострой стадии формирования стрий происходит их уплощение, они приобретают пурпурную окраску. В хронической стадии (*striae alba*) поврежденные участки кожи имеют вид гипопигментированных западающих очагов серо-белого цвета (рис. 2) [9].

Патоморфология

Первые гистологические описания *striae distensae* появились в медицинской литературе в 1889 г. Уже тогда

было замечено, что с течением времени гистологическая картина линейных атрофий изменяется [2]. На начальном этапе формирования линейных атрофий наблюдается выраженная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация дермы, стойкое расширение сосудов. Коллагеновые и эластические волокна теряют свою извитость, выявляется их очаговое утолщение и множественные поперечные разрывы. Вокруг поврежденных волокон формируются клеточные скопления, представленные преимущественно фибробластами, макрофагами и тучными клетками. Со временем клеточные элементы вытесняются коллагеновыми волокнами, уменьшается количество сосудов, что говорит о постепенной реорганизации структуры соединительной ткани. На данном этапе происходит истончение эпидермиса с потерей сетчатого рисунка. В дерме наблюдается снижение компонентов экстрацеллюлярного матрикса – коллагена, фибронектина, фибриллина и эластина. Тонкие, плотно упакованные коллагеновые пучки располагаются горизонтально и ориентированы параллельно слоям эпидермиса [4].

Лечение

На сегодняшний день все существующие методы коррекции линейных атрофий можно разделить на три группы, исходя из возможности их влияния на определенные звенья патологического процесса (см. таблицу).

Среди вышеперечисленных подходов к лечению наибольший интерес представляют высокоэнергетические методы воздействия благодаря их высокой результативности и скорости наступления эффекта.

Радиочастотные методики основаны на физическом принципе трансформации электрической энергии в тепловую вследствие высокого сопротивления кожи, что позволяет применять их вне зависимости от фототипа. Целевые участки нагреваются до температуры в 40–42°C, при этом эпидермис остается неповрежденным. Термическое воздействие на уровне дермы и гиподермы вызывает частичную денатурацию эластических и коллагеновых волокон, что приводит к немедленно-

Рис. 1. Вид стрий в острой стадии



Рис. 2. Вид линейных атрофий в хронической стадии



му сокращению тканей, а в дальнейшем стимулирует неоколлагеногенез [10]. В исследовании W. Manuskiatti et al. два независимых эксперта оценили выраженность клинического эффекта после 6 недель лечения с использованием триполярного RF (1 процедура 1 раз в неделю) у 32% пациентов как умеренную (25–50% улучшение), а у 26,5% как высокую (51–75% улучшение), 65% пациентов оценили результаты проведенной терапии как очень высокие [11]. Исследование эффективности фракционного абляционного RF, проведенное V. Mishra et al., продемонстрировало следующие результаты: среднее улучшение по шкале выраженности стрий после 4 процедур с интервалом в 2 недели составило 20%, а по данным опросника, большинство пациентов заявили о хорошем эстетическом эффекте [12]. В одном из исследований авто-

Таблица Методы коррекции линейных атрофий

Патогенетическая цель лечения	Методы терапии			
Повышение продукции коллагена	Топические средства:			Ретиноевая кислота (Третиноин) Трофоластин (Центелла азиатская) Гиалуроновая кислота
	Энергетические методы воздействия	Лазеры	Абляционные	CO ₂ 10 600 нм Er:YAG 2940
			Неабляционные	Er:YAG 1540 нм Nd:YAG 1064 нм PDL 585 нм Диодный лазер 1450 нм Лазер на бромиде меди 577 нм
		Радиочастотные методы воздействия	Световое воздействие	Фракционные/нефракционные Монополярные/ биполярные/ трехполярные/ мультиполярные IPL (интенсивный импульсный свет) Инфракрасный свет
	Механические методы воздействия			Микродермабразия
	Химические пилинги			Трихлоруксусная кислота Гликолевая кислота
	Иные методы воздействия			Гальванопунктура Инъекции коллагена PRP-терапия
Снижение выраженности сосудистого компонента/ эритемы	PDL 585 нм Лазер на бромиде меди 577 нм Nd:YAG 1064 нм Александритовый лазер 755 нм			
Увеличение продукции меланина/борьба с гипопигментацией	UV-терапия			UVB/UVA1
	Лазер			XeCl – эксимерный лазер, 308 нм

ры предположили, что применение топического третиноина сразу после фракционного RF-воздействия может оказать положительный синергический эффект в виде ускорения синтеза коллагена и повышения активности фибробластов [13].

Одним из наиболее эффективных лазерных методов лечения линейных атрофий является фракционный CO₂-лазер (10 600 нм). Излучение с данной длиной волны поглощается всеми водосодержащими структурами тканей, однако благодаря фракционированию луча на множество микролучей vaporизация участков эпидермиса и дермы не приводит к выраженной травматизации. После элиминации некротического дебриса отмечается активная регенерация тканей с ускорением процессов неоколлагеногенеза. Исследование E.I. Crocco et al. продемонстрировало изменение гистологической картины в биоптатах кожи, взятых из очагов линейных атрофий после проведения четырех процедур фракционного фототермолиза. Так, в зонах, подвергнутых лазерному воз-

действию, отмечалось значительное увеличение количества коллагеновых волокон. Кроме того, не было выявлено различий в содержании коллагена в данных участках по сравнению со здоровой кожей. В то же время проведенное лечение не сопровождалось увеличением количества эластина, что может быть объяснено большей термостабильностью данного белка по сравнению с коллагеном. Результаты лечения через 30 дней после последней процедуры 12 из 13 пациентов оценили как хорошие или очень хорошие [15].

На сегодняшний день абляционный эрбиевый лазер (Er:YAG 2940 нм) широко используется для коррекции линейных атрофий. В ранних исследованиях авторы отметили, что, несмотря на сходство механизмов воздействия, эрбиевый лазер более щадящий по сравнению с CO₂-лазером, а также вызывает меньше побочных эффектов в виде болезненных ощущений, эритемы, нарушения пигментации. Однако использование эрбиевого лазера сопровождается менее выраженным клиническим эффектом, в связи с чем

требуется проведение большего числа процедур [15]. Эти различия обусловлены тем, что эрбиевый лазер вызывает меньшее термальное повреждение тканей, воздействуя более поверхностно за счет лучшего поглощения молекулами воды (коэффициент абсорбции эрбиевого лазера – 12 тыс., CO₂-лазера – 800). Однако по мере совершенствования лазерных аппаратов, их программного обеспечения и техник проведения процедур клинические результаты применения вышеперечисленных методик становятся сопоставимыми. Так, исследование W. Manuskiatti et al. не показало различий в исходах лечения атрофических рубцов с помощью эрбиевого и CO₂-лазеров. Стоит отметить, что пациенты испытывали меньше неприятных ощущений во время процедур на стороне, где использовался Er:YAG-лазер [16].

При использовании неабляционных лазерных методик эффект в виде ремоделирования тканей, активации фибробластов и неоколлагеногенеза достигается за счет теплового воздействия на дерму. При данном типе воз-

действия не происходит повреждения эпидермиса.

Исследование F. de Angelis продемонстрировало высокую эффективность лазера на эрбиевом стекле Er:YAG (1540 нм) в лечении как красных, так и белых стрий. Независимые эксперты отметили улучшение по визуальной шкале оценки в среднем на 51–75%. При гистологическом исследовании тканей, проведенном после курса процедур, выявлено утолщение дермы и эпидермиса, увеличение содержания коллагена и эластина. Кроме того, при осмотре через 24 месяца достигнутый положительный эффект сохранялся у всех пациентов [17].

Эксимерный лазер XeCl (308 нм) используется для восстановления пигментации *striae albae*. Для достижения видимого эстетического результата требуется несколько процедур. При гистологическом исследовании в местах применения данного лазера отмечается увеличение содержания меланина и гипертрофия меланоцитов, а увеличения компонентов внеклеточного матрикса не происходит. Следует также отметить, что достигнутый клинический эффект имеет нестойкий характер — через 6 месяцев степень пигментации возвращается к исходному уровню [18].

Схожим механизмом действия и эффектами обладает UVB/UVA1-терапия. В исследовании N.S. Sadick et al. репигментация белых стрий отмечалась почти у 100% пациентов после лечения. В то же время через 3 месяца наблюдения только у двух из девяти пациентов сохранялся приемлемый эстетический эффект. Как и при применении эксимерного лазера, исполь-

зование данной методики не сопровождалось повышением содержания коллагена и эластина в зонах, подвергнутых воздействию [19].

Неодимовый лазер (Nd:YAG 1064 нм) преимущественно используется с целью эстетической коррекции ранних форм стрий (*striae rubrae*), поскольку имеет аффинитет к нескольким хромофорам: воде, гемоглобину и меланину. Из 20 пациентов с красными стриями, принявших участие в исследовании A. Goldman et al., 16 оценили результаты лечения неодимовым лазером как отличные и хорошие. Кроме того, при использовании Nd:YAG нежелательные побочные эффекты возникают крайне редко, что позволяет использовать данный метод лечения у пациентов с темной кожей. Исследование M.L. Elsaie et al. продемонстрировало, что при воздействии большей энергии хорошо поддаются коррекции и белые стрии (75 Дж/см² для красных и 100 Дж/см² для белых стрий), а в биоптатах кожи после лечения выявляется увеличение содержания коллагена и эластина [20, 21].

IPL-терапия — некогерентный лазерный метод воздействия, физической основой которого является высокоинтенсивный широкополосный свет с различными длинами волн. Исследование E. Hernández-Pérez et al. продемонстрировало высокую эффективность и безопасность IPL с длиной волны 645 нм в коррекции *striae albae*: у 60% пациентов после проведенного лечения отмечено утолщение ранее атрофичных участков кожи, что было обусловлено активацией синтеза компонентов внеклеточного матрикса. Другое исследование подтверди-

ло возможность применения данного способа лечения для коррекции ранних форм стрий (*striae rubrae*). Так, использование IPL с длиной волны 590 нм оказалось более эффективным в уменьшении размеров красных стрий по сравнению с длиной волны 650 нм; однако при его использовании чаще отмечались такие побочные эффекты, как эритема и поствоспалительная гиперпигментация [22, 23].

Заключение

Линейные атрофии кожи не оказывают прямого негативного влияния на здоровье человека, но их наличие является косметическим дефектом, способным вызывать значительный психологический дискомфорт и снижать качество жизни пациентов. Несмотря на то что на сегодняшний день существует широкий выбор методов коррекции линейных атрофий, ни один из них не универсален и не может обеспечивать полное и стойкое избавления от данного косметического дефекта. Для достижения хорошего эстетического результата потребуются несколько сеансов процедур, сочетание различных видов аппаратных способов воздействия, а также применение топических средств и инъекционных методик. В связи с этим поиск новых и совершенствование уже существующих способов лечения стрий остаются актуальной проблемой современной эндокринологии, дерматологии и косметологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Al-Himdani S., Ud-Din S., Gilmore S., Bayat A. *Striae distensae: a comprehensive review and evidence-based evaluation of prophylaxis and treatment.* Br J Dermatol. 2014;170(3):527–47. Doi: 10.1111/bjd.12681.
- Keen M.A. Review Article. "Striae distensae: What's new at the horizon?" BJMP. 2016;9(3):919.
- Dilernia V., Bonci A., Cattania M., et al. *Striae distensae in monozygotic twins.* Pediatr Dermatol. 2001;18:261–62. Doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.018003261.x.
- Oakley A.M., Patel B.C. *Stretch Marks.* 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- Строев Ю.И., Чурилов Л.П. *Кожные стрии: новые представления о патогенезе и диагностической значимости старого симптома.* Медицина: XXI век. 2008;10(11):50–5. [Stroyev Yu.I., Churilov L.P. Skin striae: new ideas about the pathogenesis and diagnostic significance of an old symptom. Meditsina: XXI vek. 2008;10(11):50–5. (In Russ.).]
- Озерская О.С. *Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция.* СПб., 2007. 224 с. [Ozerskaya O.S. Skin scars and their dermatocosmetological correction. SPb., 2007. 224 p. (In Russ.).]
- Cordeiro R.C., Zecchin K.G., de Moraes A.M. *Expression of estrogen, androgen, and glucocorticoid receptors in recent striae distensae.* Int J Dermatol. 2010;49:30–2. Doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.04005.x.
- Мантурова Н.Е., Крыглова Л.С., Стенько А.Г.

- Рубцы кожи. М., 2021. 238 с. [Manturova N.E., Kruglova L.S., Stenko A.G. Skin scars. М., 2021. 238 p. (In Russ.).]
9. Лыкова С.Г., Моржанаева М.А., Метаболический синдром у пациентов дерматологического профиля. *J Siberian Med Sci.* 2016;(5(c)):12. [Lykova S.G., Morzhanaeva M.A. Metabolic syndrome in dermatological patients. *J. Siberian Med. Sci.* 2016;(5(c)):12. (In Russ.).]
 10. Hague A., Bayat A. Therapeutic targets in the management of striae distensae: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(3):559–68.e18. Doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.048.
 11. Manuskhatti W., Boonthaweeyuwat E., Varothai S. Treatment of striae distensae with a TriPollar radiofrequency device: a pilot study. *J Dermatol Treat.* 2009;20(6):359–64. Doi: 10.3109/09546630903085278.
 12. Mishra V., Miller L., Alsaad S.M., Ross E.V. The Use of a Fractional Ablative Micro-Plasma Radiofrequency Device in Treatment of Striae. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(11):1205–208.
 13. Tian T., Luo Y.J., Wang H., et al. Efficacy and Safety of a Sublative Bipolar Fractional Radiofrequency System Combined With Topical Tretinoin in Treating Striae Gravidarum: A Randomized Pilot Study. *Dermatol Surg.* 2019;45(10):1245–52. Doi: 10.1097/DSS.0000000000001933.
 14. Crocco E.I., Muzy G., Schowe N.M., et al. Fractional ablative carbon-dioxide laser treatment improves histological and clinical aspects of striae gravidarum: a prospective open label paired study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):363–64. Doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.041.
 15. Khatri K.A., Ross V., Grevelink J.M., et al. Comparison of Erbium:YAG and Carbon Dioxide Lasers in Resurfacing of Facial Rhytides. *Arch Dermatol.* 1999;135(4):391–97. Doi: 10.1001/archderm.135.4.391.
 16. Manuskhatti W., lamphonrat T., Wanitphakdeedecha R., Eirpunth S. Comparison of fractional erbium-doped yttrium aluminum garnet and carbon dioxide lasers in resurfacing of atrophic acne scars in Asians. *Dermatol Surg.* 2013;39(1 Pt. 1): 111–20.
 17. de Angelis F., Kolesnikova L., Renato F., Liguori G. Fractional nonablative 1540-nm laser treatment of striae distensae in Fitzpatrick skin types II to IV: clinical and histological results. *Aesthet Surg J.* 2011;31(4):411–19. Doi: 10.1177/1090820X11402493.
 18. Alexiades-Armenakas M.R., Bernstein L.J., Friedman P.M., Geronemus R.G. The safety and efficacy of the 308-nm excimer laser for pigment correction of hypopigmented scars and striae alba. *Arch Dermatol.* 2004;140(8):955–60. Doi: 10.1001/archderm.140.8.955.
 19. Sadick N.S., Magro C., Hoenig A. Prospective clinical and histological study to evaluate the efficacy and safety of a targeted high-intensity narrow band UVB/UVA1 therapy for striae alba. *J Cosmet Laser Ther.* 2007;9(2):79–83. Doi: 10.1080/14764170701313767.
 20. Goldman A., Rossato F., Prati C. Stretch marks: treatment using the 1,064-nm Nd:YAG laser. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):686–91; discussion 691–92. Doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34129.x.
 21. Elsaie M.L., Hussein M.S., Tawfik A.A., et al. Comparison of the effectiveness of two fluences using long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of striae distensae. *Histological and morphometric evaluation.* *Lasers Med Sci.* 2016;31(9):1845–53. Doi: 10.1007/s10103-016-2060-2.
 22. Hernández-Pérez E., Colombo-Charrier E., Valencia-Ibiert E. Intense pulsed light in the treatment of striae distensae. *Dermatol Surg.* 2002;28(12):1124–30. Doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.02111.x.
 23. Al-Dhalimi M.A., Abo Nasyria A.A. A comparative study of the effectiveness of intense pulsed light wavelengths (650 nm vs 590 nm) in the treatment of striae distensae. *J Cosmet Laser Ther.* 2013;15(3):120–25. Doi: 10.3109/14764172.2012.748200.

Поступила / Received: 01.11.2021

Принята в печать / Accepted: 13.12.2021

Автор для связи: Марина Александровна Петрий, врач-дерматолог, косметолог, клиника «Ланцетъ-Центр», ООО «Делайт-Ланцетъ»; старший лаборант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия; marina0301nikolaeva@gmail.com

Corresponding author: Marina A. Petriy, Dermatologist, Cosmetologist, «Lancette-Center» Clinic, ООО «Delight-Lancette»; Senior Laboratory Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia; marina0301nikolaeva@gmail.com

ORCID:

М.А. Петрий, <https://orcid.org/0000-0003-2559-1719>

Н.Е. Мантурова, <https://orcid.org/0000-0003-4281-1947>

Е.А. Шатохина, <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

© С.И. Суркичин, М. Авин, Р.Ю. Майоров, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.57-62>

Оценка эффективности сочетанного использования фотодинамической терапии и плазмы, богатой тромбоцитами, при мочеполовом синдроме менопаузы

С.И. Суркичин¹, М. Авин², Р.Ю. Майоров¹

¹ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

² ООО «Медицинский центр "Столица"», Москва, Россия

Evaluation of the effectiveness of the combined use of photodynamic therapy and platelet-rich plasma in the genitourinary syndrome of menopause

S.I. Surkichin¹, M. Avin², R.Yu. Mayorov¹

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Medical Center «Stolitsa», Moscow, Russia

Обоснование. Менопауза является нормальным физиологическим событием для женщин среднего возраста. Приблизительно в 50% случаев развивается мочеполовой синдром менопаузы (МСМ), что значительно ухудшает качество жизни и определенно требует лечения. В последние годы для коррекции инволютивных изменений кожи активно применяется фотодинамическая терапия (ФДТ), а из перспективных методов омоложения – метод PRP-терапии, применение аутологичной плазмы крови, богатой тромбоцитами.

Эффективность PRP-терапии выглядит многообещающе, а риски данной процедуры при правильном применении минимальны.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности ФДТ при сочетанном использовании с PRP в лечении МСМ.

Методы. Пятнадцать пациенток с диагнозом «мочеполовой синдром менопаузы» (с проявлениями инволютивных изменений на вульве) принимали участие в данном исследовании. Процедуры ФДТ (использовался фотосенсибилизатор хлорин Е6 в форме 1%-ного геля) и плазмотерапии проводились всего 10 раз (каждый вид процедуры по 5 раз) поочередно с периодичностью 1 раз в 7 дней. В качестве источника излучения использовался аппарат ФДТ АФС «Гармония» (длина волны – 660 нм). Для оценки эффективности данной терапии использованы следующие шкалы: ИВЗ (индекс вагинального здоровья), ВАШ (визуальная аналоговая шкала), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни). А также мы разработали шкалу оценки ВИИВ (визуальных инволютивных изменений вульвы), где оценивалось 7 показателей: цвет/депигментация, шелушение, текстура кожи на ощупь, сосудистый рисунок, волосистой покров в области больших половых губ, уплотнение и сморщенность кожи, трещины/эрозии.

Результаты. После чередования курса процедур ФДТ с PRP-терапией пациентки отметили значительный регресс зуда, который полностью исчез у 11 пациенток, у остальных уменьшился до незначительных показателей. Симптомы сухости полностью исчезли у 6 пациенток, у остальных наблюдалось их уменьшение до незначительных. После завершения курса процедур отмечено снижение сухости кожи в среднем до 3 баллов. Зуд у 6 из 9 пациенток полностью регрессировал. Диспареуния значительно уменьшилась у 4 пациенток, у 6 полностью исчезла. Значительные изменения наблюдаются и при оценке ИВЗ по отношению к целостности эпителия (в среднем 4,93 балла), показателям влажности и трансудата (по 4,73 каждый) и Рн-метрии (4,4 балла). Показатели эластичности по сравнению с исходными данными не изменились. За весь период лечения и после него серьезных побочных эффектов не возникало.

Заключение. Применение ФДТ в комбинации с PRP-терапией в данном исследовании показало высокую эффективность в виде значительного регресса основных жалоб, таких как зуд и сухость, а также улучшение визуальных показателей изменений в области вульвы. Данные процедуры безопасны при лечении МСМ (никаких осложнений во время и после терапии не наблюдалось). Новая разработанная шкала ВИИВ позволит более эффективно подходить к диагностике инволютивных изменений вульвы, а также назначать корректную терапию в зависимости от выраженности симптомов.

Ключевые слова: мочеполовой синдром менопаузы, инволютивные изменения вульвы, фотодинамическая терапия, плазма, богатая тромбоцитами, хлорин Е6

Для цитирования: Суркичин С.И., Авин М., Майоров Р.Ю. Оценка эффективности сочетанного использования фотодинамической терапии и плазмы, богатой тромбоцитами, при мочеполовом синдроме менопаузы. Фарматека. 2021;28(14):57–62. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.57-62

Background. Menopause is a normal physiological event for middle-aged women. In about 50% of cases, the genitourinary syndrome of menopause (GSM) develops which significantly impairs the quality of life and definitely requires treatment. In recent years, photodynamic therapy (PDT) has been actively used to correct involutive skin changes, and the PRP-therapy method, the use of autologous platelet-rich blood plasma, is used as the advanced methods of rejuvenation. The effectiveness of PRP therapy looks promising, and the risks of this procedure with correct use are minimal.

Objective. Evaluation of the efficacy and safety of PDT in combination with PRP in the treatment of GSM.

Methods. This study included 15 patients diagnosed with genitourinary syndrome of menopause (involutive changes in the vulva). PDT procedures (photosensitizer chlorin E6 in the form of 1% gel was used) and plasmotherapy were performed only 10 times (each type

of procedure 5 times) alternately once a week. The PDT AFS «Harmony» device (wavelength – 660 nm) was used as a radiation source. To assess the effectiveness of this therapy, the following scales were used: VHI (vaginal health index), VAS (visual analogue scale), and DLQI (Dermatology Life Quality Index). We also developed a scale for assessing VICV (visual involutive changes of the vulva) with assessment of 7 indicators: color/depigmentation, desquamation, skin texture to the touch, vascular pattern, hair-covering in the labia majora, flattening and wrinkling of the skin, cracks/erosion.

Results. After alternating the course of PDT procedures with PRP-therapy, the patients noted a significant regression of itching, which completely disappeared in 11 patients; in the rest it significantly decreased. The symptoms of dryness completely disappeared in 6 patients, and decreased to insignificant value in the rest. After the completion of the course of procedures, a decrease in skin dryness on average up to 3 points was noted. Itching completely regressed in 6 out of 9 patients. Dyspareunia decreased significantly in 4 patients and disappeared completely in 6 patients. Significant changes were also observed when assessing the VHI in relation to the integrity of the epithelium (on average 4.93 points), indicators of moisture and transudate (4.73 each) and Ph-metry (4.4 points). The elasticity indicators did not change compared to the initial values. No serious side effects were detected during the entire period of treatment and after it.

Conclusion. The use of PDT in combination with PRP-therapy in this study showed high efficacy in the form of a significant regression of the main complaints, such as itching and dryness, as well as an improvement in visual indicators of changes in the vulvar area. These procedures are safe in the treatment of GSM (no complications were observed during and after therapy). The new developed VICV scale will provide a more effective approach to the diagnosis of involutive changes in the vulva, as well as allow to prescribe the correct therapy depending on the severity of symptoms.

Keywords: genitourinary syndrome of menopause, involutive changes in the vulva, photodynamic therapy, platelet-rich plasma, chlorin E6

For citations: Surkichin S.I., Avin M., Mayorov R.Yu. Evaluation of the effectiveness of the combined use of photodynamic therapy and platelet-rich plasma in the genitourinary syndrome of menopause. *Farmateka*. 2021;28(14):57–62. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2021.14.57-62.

Введение

Менопауза — это нормальное физиологическое событие для женщин среднего возраста, связанное со снижением функции яичников, что приводит к снижению уровня половых гормонов. Она также может быть вызвана хирургическим удалением или необратимым повреждением яичников. Средний возраст наступления менопаузы составляет 51 год. Независимо от того, когда и как это происходит, женщины проживают период менопаузы по-разному. Приблизительно в 50% случаев развивается мочепооловой синдром менопаузы (МСМ) — состояние, которое значительно ухудшает качество жизни и определенно требует лечения.

МСМ — это совокупность симптомов и признаков, связанных со снижением половых гормонов, проявляющихся в виде изменений больших и малых половых губ, клитора, влагалища, уретры и мочевого пузыря [1].

Основные клинические проявления МСМ можно разделить на три группы: генитальные (сухость влагалища, раздражение/жжение/зуд, лейкорея, редеющие/седеющие волосы на лобке, вагинальная/тазовая боль, выпадение свода влагалища), сексуальные (дис-

пареуния, уменьшение количества вагинального секрета, посткоитальное кровотечение, снижение возбуждения/оргазма, потеря либидо, дисоргазмия), симптомы со стороны мочевыделительной системы (дисурия, стрессовое недержание мочи, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, выпадение уретры, ишемия везикулярного тригона) [22].

Наиболее частые жалобы пациенток при МСМ: сухость вульвовагинальной зоны, диспареуния, ощущение жжения/зуда и дисурия. К другим жалобам относятся внешние изменения и раздражение в области вульвы, частые рецидивы бактериальных инфекций мочеполовых путей. Вульвовагинальная атрофия может проявляться в раннем возрасте из-за гипоталамической аменореи, гиперпролактинемии, лактации и приема антиэстрогенных препаратов [2].

Сухость, диспареуния и раздражение влагалища и вульвы — это симптомы, больше всего влияющие на индекс качества жизни женщины (ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни) [3].

«Золотым» стандартом лечения симптомов МСМ являются эстрогены и Оспемифен (пероральный активный

селективный модулятор рецепторов эстрогенов). В настоящее время данный препарат одобрен FDA (Food and Drug Administration) для лечения диспареунии, связанной с вульвовагинальной атрофией в постменопаузе [4]. Но не всегда удается назначить пациентке эстрогены не только из-за отсутствия желания или недоверия женщины к препаратам [5], но и из-за прямых противопоказаний на примере эстроген-зависимой карциномы молочной железы [6, 23]. Также необходимо отметить, что гормоны значительно менее эффективны для вульвы по сравнению с влагалищем [7].

В последние годы для коррекции инволютивных изменений кожи активно применяется фотодинамическая терапия (ФДТ). Метод ФДТ состоит из трех компонентов: фотосенсибилизатор (вводится внутривенно или наносится локально на область воздействия), свет определенной длины волны и синглетный кислород. В европейских клинических рекомендациях ФДТ для омолаживающего эффекта имеет самый высокий уровень рекомендаций (А) и уровень доказательности (I) для пациентов с онкологией (аденокарцинома, болезнь Боуэна и базальноклеточная карцинома) [8].

Основные мишени ФДТ – окислительно-антиокислительная, иммунная системы, митохондрии, лизосомы, цитоплазматическая мембрана, пластинчатый комплекс Гольджи, гранулярная эндоплазматическая сеть, микрососудистая сеть нормальной ткани [9, 24]. E.S. Marmur et al. сообщают о превосходстве ФДТ по эффективности перед другими неаблативными методами лазерной терапии из-за способности приводить к усиленному синтезу коллагена I типа в тканях [10]. ФДТ является перспективной неинвазивной методикой лечения инволютивных состояний кожи, но единого утвержденного протокола терапии на данный момент не существует [11].

Также из перспективных методов омоложения и улучшения качества кожи является метод PRP-терапии, набирающий популярность в последнее время. PRP – это аутологичная плазма крови, богатая тромбоцитами [12]. Также PRP обогащена факторами роста, свертывания крови, хемокинами, цитокинами и другими белками плазмы [13].

В одном из исследований продемонстрировали, что PRP может стимулировать пролиферацию дермальных фибробластов человека и увеличивать синтез коллагена I типа [14]. На основании гистологических данных PRP, вводимый в глубокие слои дермы и непосредственно в подкожную клетчатку человека, вызывает активацию фибробластов и отложение нового коллагена, а также образование новых кровеносных сосудов и жировой ткани [15, 16]. Кроме того, обнаружено, что тромбоциты выделяют около 35 факторов роста, способствующих заживлению и регенерации тканей. Этот факт использовался эстетическими гинекологами в таких процедурах, как омоложение влагалища и терапия при сексуальной дисфункции [17].

После инъекции PRP для регенерации слизистой оболочки влагалища практикующие врачи сообщили о резком увеличении чувствительности за счет усиленной васкуляризации. При сексуальной дисфункции PRP считается революционным новым нехирургическим амбулаторным методом лечения, который помогает нивели-

ровать недержание мочи и сексуальную дисфункцию за счет использования собственных факторов роста. PRP немедленно активирует регенерацию тканей, и сексуальный ответ значительно усиливается. Желаемый результат включает улучшение возбуждения, более сильный оргазм, уменьшение проявлений диспареунии и увеличение синтеза секрета [18].

Несколько исследований, посвященных лечению МСМ с использованием PRP, показали многообещающие результаты [19, 25].

S.H. Kim et al. пришли к выводу, что применение аутологичного липофилинга, комбинированного с PRP, привело пациентку с атрофией влагалища к облегчению симптомов и восстановлению контура больших половых губ, также был отмечен неплохой косметический результат [20].

C. Runels et al. ввели плазму, обогащенную тромбоцитами в клитор и влагалище 11 пациенткам, и обнаружили, что интравагинальные и интраклиторальные инъекции PRP могут быть эффективным методом лечения определенных типов женской сексуальной дисфункции [21].

В заключение: PRP – инновационный, доступный и легковыполняемый терапевтический метод при урогенитальных расстройствах. Хотя конкретные механизмы действия PRP не были полностью выяснены, эффективность PRP-терапии выглядит многообещающе, а риски данной процедуры при правильном применении минимальны.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности ФДТ при сочетанном использовании с PRP в лечении МСМ.

Методы

В группу данного исследования включены 15 женщин с диагнозом «мочеполовой синдром менопаузы» в возрасте от 42 до 66 лет (средний возраст составил $55,8 \pm 5,95$ года). Длительность заболевания составляла от 1 до 10 лет (средняя продолжительность – $37,6 \pm 31,29$ месяца).

Всем пациенткам проводили комбинированную терапию, состоящую из 5 процедур ФДТ, чередовавшихся с плазмотерапией (всего 5 процедур) с ин-

тервалом в 7 дней. Продолжительность наблюдения составила 3 месяца.

Критерием включения в группу наблюдения послужило отсутствие предшествовавшей гормонотерапии МСМ.

Оценка эффективности проводилась с учетом динамики показателей следующих шкал: ИВЗ (индекс вагинального здоровья), ВАШ (визуальная аналоговая шкала), оценивающая интенсивность показателей сухости, зуда и диспареунии от 0 до 10; ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), где оценивалось влияние состояния кожи на качество жизни пациента. Также мы разработали собственную шкалу оценки визуальных инволютивных изменений вульвы (ВИИВ), в которую включили 7 показателей (цвет/депигментация, шелушение, текстура кожи на ощупь, сосудистый рисунок, волосяной покров в области больших половых губ, уплотнение и сморщивание кожи больших половых губ, трещины/эрозии). Чем выше баллы, тем сильнее проявления атрофии вульвы (см. таблицу).

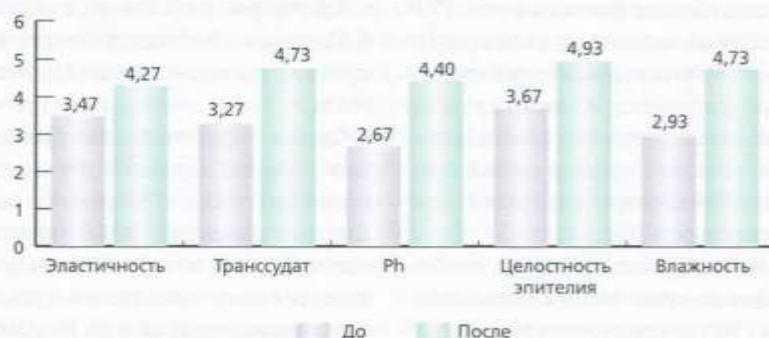
Результаты

Все 15 пациенток завершили полный курс лечения и наблюдались в течение 3 месяцев. В перименопаузальном периоде наблюдались 6 пациенток, в постменопаузальном – 9.

Ни одна из пациенток не выразила жалоб на отсутствие эффекта от пройденной терапии. Оценив удовлетворительность проведенного лечения, 11 пациенток отметили полную удовлетворенность от терапии, остальные четыре – «почти удовлетворены» из-за остаточного явления сухости и диспареунии. Зуд прекратился у большинства пациенток. При оценке эффективности с учетом ИВЗ у всех выявлена положительная динамика. Наибольший эффект достигнут в отношении целостности эпителия (в среднем 4,93 балла), показателей влажности (4,73), трансудата (4,73) и Ph-метрии (4,4 балла). Наименьшие изменения были в показателях эластичности по сравнению с исходными данными (рис. 1).

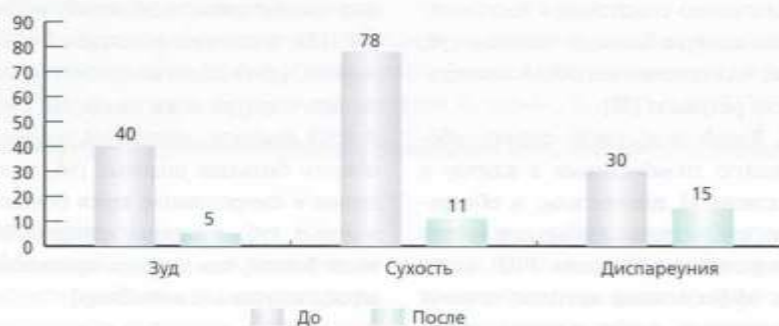
Перед процедурами ФДТ все пациентки жаловались на зуд (от незна-

Рис. 1. Динамика оценки ИВЗ



Примечание. ИВЗ – индекс вагинального здоровья.

Рис. 2. Динамика субъективных симптомов при первом лечении и через 3 месяца после последнего сеанса терапии



чительной до выраженной степени), сухость в области вульвы и диспареунию. Зуд у 11 пациенток полностью регрессировал, остальные 4 пациент-

ки сообщили о незначительных проявлениях зуда. Средняя оценка сухости составила 5,47 балла до начала лечения. После завершения курса

процедур отмечено снижение данного показателя в среднем до 0,93 балла. Полностью сухость исчезла у 6 пациенток, у остальных наблюдалось уменьшение симптомов до незначительных. Диспареуния, отмеченная до лечения у 10 пациенток, полностью исчезла у 6 из них, у остальных 4 наблюдалось значительное облегчение симптомов. В течение 3 месяцев наблюдения рецидив возник у 1 участницы исследования. Субъективные симптомы при первом лечении и через 3 месяца после последнего сеанса терапии представлены в рис. 2.

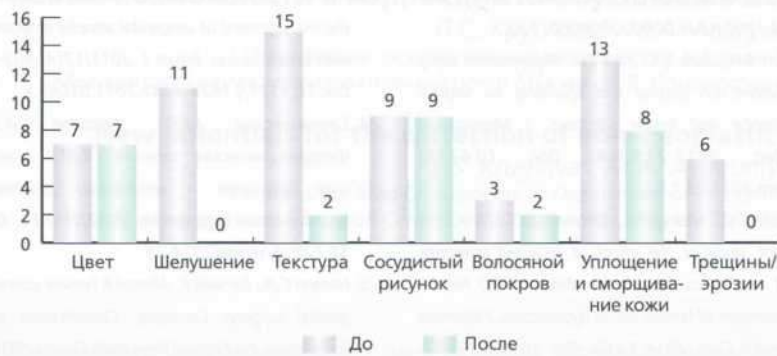
При оценке разработанной нами шкалы ВИИВ получены следующие результаты: у всех пациенток отмечен полный регресс шелушения и трещин. Текстура кожи вульвы у большинства пациенток значительно улучшилась. Также отмечено улучшение визуальной картины по отношению к показателю сморщенности кожи. Волосистой покров практически не изменился. Изменений цвета кожи и сосудистого рисунка после курса процедур не наблюдалось (рис. 3).

Все пациентки прошли полный курс комбинированной ФДТ и плазмотерапии. Побочных эффектов не отмечено во время и после лечения. Пациентки в основном указывали на небольшое жжение и эритему во время процедуры ФДТ, которое исчезало в течение 30

Таблица Шкала визуальных изменений вульвы

Параметры	Визуальные изменения	Баллы
Цвет/депигментация (по сравнению с окружающей здоровой кожей)	Физиологической окраски	0
	Незначительные несоответствия/депигментация	1
	Выраженные несоответствия/депигментация	2
Шелушение кожных покровов	Отсутствует	0
	Незначительное	1
	Выраженное	2
Текстура кожи	Эластичная	0
	Незначительная шероховатость	1
	Грубая на ощупь	2
Сосудистый рисунок	Нормальный	0
	Невыраженный	1
	Выраженный	2
Волосной покров в области больших половых губ	Нормальный/равномерный	0
	Незначительная потеря	1
	Выраженная потеря	2
Уплотнение и сморщивание кожи больших половых губ	Отсутствует	0
	Незначительное	1
	Выраженное	2
Трещины/эрозии	Отсутствуют	0
	Единичные	1
	Множественные	2

Рис. 3. Динамика ВВИВ



Примечание. ВВИВ – визуальные иволютивные изменения вульвы.

минут. До процедуры плазмотерапии всем пациенткам проводилась аппликационная анестезия кремом Эмла (лидокаин+прилокаин) с экспозицией на 30 минут или спреем лидокаина. После процедуры имели место пощипывание и незначительный отек, который проходил у всех пациенток в течение суток.

Обсуждение

В настоящее время основная линия терапии МСМ/инволютивных изме-

нений в вульвовагинальной области заключается в применении эстрогена, но, т.к. есть определенные противопоказания и гормоны малоэффективны для вульвы, наша задача находить и комбинировать другие, уже доказанные на практике методики. Необходимы новые протоколы терапии для получения более пролонгированного результата с минимальными побочными эффектами.

Комбинированное применение ФДТ и плазмотерапии при МСМ – эффек-

тивный метод по отношению к регрессу симптомов сухости и зуда. Данная комбинация показала улучшение текстуры кожи, а шелушение и эрозии практически исчезли.

Заключение

Процедуры ФДТ и плазмотерапии проводились всего 10 раз (каждая по 5 процедур) поочередно с периодичностью 1 раз в 7 дней. Данный протокол комбинированной терапии ФДТ (используемым фотосенсибилизатором являлся хлорин Е6) и плазмотерапии показал высокую эффективность и безопасность.

Исходя из вышесказанного, возможности комбинированного применения ФДТ и плазмотерапии весьма многообещающи. Мы продолжаем наблюдение за состоянием пациенток после пройденного курса для понимания длительности сохраняющегося положительного эффекта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kagan R., Kellogg-Spadt S., Parish S.J. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging*. 2019;36(10):897–908. Doi: 10.1007/s40266-019-00700-w.
- Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13:509–22. Doi: 10.3109/13697137.2010.522875.
- Kingsberg S.A., Wysocki S., Magnus L., Krychman M.L. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med*. 2013;10:1790–99. Doi: 10.1111/jsm.12190.
- Chen J., Geng L., Song X., et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med*. 2013;10:1575–84. Doi: 10.1111/jsm.12125.
- Bachmann G.A., Nevadunsky N.S. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician*. 2000;61:3090–96.
- Derzko C., Elliott S., Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol*. 2007;14(Suppl. 1):S20–40. Doi: 10.3747/co.2007.151.
- Ashrafyan I.A., Harchenko N.V., Babaeva N.A., et al. Receptors of a vulva tissue at lichen sclerosis. 2006.
- Morton C.A., Szeimies R.M., Basset-Séguin N., et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):17–29. Doi: 10.1111/jdv.16044.
- Darzenski R., Fluhr J.W. Photodynamic therapy in dermatology: past, present, and future. *J Biomed Opt*. 2013;18(6):061208. Doi: 10.1117/1.JBO.18.6.061208.
- Marmur E.S., Phelps R., Goldberg D.J. Ultrastructural changes seen after ALA-IPL photorejuvenation: A pilot study. *J Cosmet Laser Ther*. 2005;7:21–4. Doi: 10.1080/147641700510037725.
- Phillipp-Dormston W.G. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications. *J Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(6):817–26. Doi: 10.23736/S0392-0488.18.05982-5.
- Alves R., Grimalt R. A randomized placebo-controlled, double-blind, half-head study to assess the efficacy of platelet-rich plasma on the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Surg*. 2016;42:491–97. Doi: 10.1097/DSS.0000000000000665.
- Lynch M.D., Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: a critical appraisal of the literature. *J Dermatol Treat*. 2016;27:285–89. Doi: 10.3109/09546634.2015.1094178.
- Kim D.H., Je Y.J., Kim C.D., et al. Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011;23:424–31. Doi: 10.5021/ad.2011.23.4.424.
- Sclafani A.P., McCormick S.A. Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix. *Arch Facial Plast Surg*. 2012;14(2):132–36. Doi: 10.1001/archfacial.2011.784.
- Lola Bou Camps. PRP in cosmetic dermatology. In:

- Alves R, Grimalt R, editors. *Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology*. Barcelona: Ediciones Mayo, 2016. P. 45–57.
17. Ramos-E-Silva M., Fonteles L.A., Lagalhard C.S., Fucci-da-Costa A.P. *Stylage®: a range of hyaluronic acid dermal fillers containing mannitol: physical properties and review of the literature*. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:257–61. Doi: 10.2147/CCID.S35251.
18. Jain A., Bedi R.K., Mittal K. *Platelet-rich plasma therapy: a novel application in regenerative medicine*. *Asian J Transfus Sci*. 2015;9:113–14. Doi: 10.4103/0973-6247.162679.
19. Hersant B., SidAhmed-Mezi M., Belkacemi Y., et al. *Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study*. *Menopause*. 2018;25(10):1124–30. Doi: 10.1097/GME.0000000000001122.
20. Kim S.H., Park E.S., Kim T.H. *Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal atrophy and lichen sclerosus*. *J Menopausal Med*. 2017;23:63–8. Doi: 10.6118/jmm.2017.23.1.63.
21. Runels C., Melnick H., Debourbon E., Roy L. A pilot study of the effect of localized injections of autologous platelet rich plasma (PRP) for the treatment of female sexual dysfunction. *J Womens Health Care*. 2014;3:169. Doi: 10.4172/2167-0420.1000169.
22. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., et al. *The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data*. *Cureus*. 2020;12(4):e7586. doi: 10.7759/cureus.7586.
23. Pruthi S., Simon J.A., Early A.P. *Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer*. *Breast J*. 2011;17(4):403–8. Doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01089.x.
24. Слесаревская М.Н., Соколов А.В. *Фотодинамическая терапия (ФДТ): основные принципы и механизмы действия*. *Урологические ведомости*. 2012;2(3):24. Doi: 10.17816/uroved2324-28.
25. Hamori C.A., Barwell P., Ainsod R. *Female cosmetic genital surgery: Concepts, Classification and Techniques*. 1st Edition. New York: Thieme; 2017. Doi: 10.1055/b-005-143321.

Поступила / Received: 09.10.2021

Принята в печать / Accepted: 30.11.2021

Автор для связи: Роман Юрьевич Майоров, врач-дерматовенеролог, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия; roman1396@bk.ru

Corresponding author: Roman Yu. Mayorov, Dermatovenerologist, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia; roman1396@bk.ru

ORCID:

С.И. Суржиков, <https://orcid.org/0000-0003-0521-0333>

М. Аши, <https://orcid.org/0000-0002-8317-0800>

Р.Ю. Майоров, <https://orcid.org/0000-0003-1911-6743>

© Л.С. Круглова, М.А. Авагумян, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.63-69>

Новые возможности в коррекции неопухолевых меланиновых гиперпигментаций

Л.С. Круглова¹, М.А. Авагумян²

¹ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

² Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова (Университетская клиника), Москва, Россия

New potentials for the correction of non-neoplastic melanin hyperpigmentation

L.S. Kruglova¹, M.A. Avagumyan²

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Medical Research and Education Center of the Lomonosov Moscow State University (University Clinic), Moscow, Russia

Обоснование. Гиперпигментация – одна из самых распространенных причин обращаемости за врачебной помощью в эстетической медицине. Среди основных причин формирования гиперпигментации рассматриваются прежде всего генетические, эндокринные факторы и ультрафиолетовое излучение или их сочетание. Гиперпигментация относится к эстетическим дефектам и может значительно снижать качество жизни пациентов, особенно при локализации на открытых участках, что делает актуальными исследования эффективности новых методов терапии.

Методы. Под наблюдением находились 36 пациентов с мелазмой, или поствоспалительной гиперпигментацией (ПВГ). Все пациенты использовали дерматокосметические средства Eucerin Anti-Pigment на протяжении 12 недель. Эффективность оценивалась с помощью мексаметрии, клинических индексов IGA и ДИКЖ.

Результаты. По данным мексаметрии, у всех пациентов отмечалась положительная динамика. Показатель мексаметрии в среднем снизился на 91,2% у пациентов с мелазмой и на 89,8% с ПВГ. Средний балл шкалы IGA и ДИКЖ у пациентов с мелазмой снизился на 91,2 и 77,2% и на 89,8 и 74,3% у пациентов с ПВГ.

Выводы. Применение дерматокосметических средств Eucerin Anti-Pigment эффективно уменьшает гиперпигментацию и предотвращает ее повторное появление. Улучшение отмечается уже через 2 недели применения и в дальнейшем наблюдается непрерывное улучшение. Использование Eucerin Anti-Pigment характеризуется высокой безопасностью и переносимостью.

Ключевые слова: гиперпигментация, мелазма, поствоспалительная гиперпигментация, тиамидол, дерматокосметические средства Eucerin Anti-Pigment

Для цитирования: Круглова Л.С., Авагумян М.А. Новые возможности в коррекции неопухолевых меланиновых гиперпигментаций. Фарматека. 2021;28(14):63–69. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.63-69

Background. Hyperpigmentation is one of the most common reasons for seeking medical attention in aesthetic medicine. The main reasons for the formation of hyperpigmentation include primarily genetic, endocrine factors, and ultraviolet radiation, or their combination. Hyperpigmentation refers to aesthetic defects and can significantly reduce the quality of life of patients, especially when localized in open areas, which makes it relevant to study the effectiveness of new methods of therapy.

Methods. The study included 36 patients with melasma, or post-inflammatory hyperpigmentation (PIH). All patients used Eucerin Anti-Pigment dermatocosmetics for 12 weeks. Efficacy was assessed using mexametry, IGA (Investigator's Global Assessment) and DLQI (Dermatology Life Quality Index) clinical indices.

Results. According to mexametry, all patients showed positive dynamics. The mexametry index decreased on average by 91.2% in patients with melasma and by 89.8% with PIH. The mean IGA and DLQI scores in patients with melasma decreased by 91.2 and 77.2% and in patients with PIH – by 89.8 and 74.3%.

Conclusions. The use of Eucerin Anti-Pigment dermatocosmetics is effective in reducing hyperpigmentation and preventing its reappearance. Improvement is noted already after 2 weeks of use with further continuous improvement. The use of Eucerin Anti-Pigment is highly safe and well tolerated.

Keywords: hyperpigmentation, melasma, post-inflammatory hyperpigmentation, thiamidol, Eucerin Anti-Pigment dermatocosmetics

For citations: Kruglova L.S., Avagumyan M.A. New potentials for the correction of non-neoplastic melanin hyperpigmentation. Farmateka. 2021;28(14):63–69. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.63-69

Введение

Синтез меланина осуществляется в меланоцитах, 1 меланоцит соединяется с 36 кератиноцитами, основным ферментом меланогенеза является тирозиназа. Регуляция синтеза мела-

нина осуществляется кератиноцитами паракринным путем выработки факторов роста (aMSH, эндотелин-1 – ET-1, факторов стволовых клеток – SCF), различных цитокинов, а также фибробластами через секрецию растворимых

факторов – фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор стволовых клеток (SCF) [1, 2].

Гиперпигментация – одна из самых распространенных причин обращаемости за врачебной помощью в эстетиче-

Таблица 1. Классификация гиперпигментации

По глубине залегания пигмента	
Эпидермальная (коричневая окраска)	Увеличение производства меланина существующими меланоцитами или увеличение их числа и активности
Дермальная (серо-синяя окраска)	Сформированный меланин поступает в дерму, в некоторых случаях источником служат дермальные меланоциты
Эпидермально-дермальная	Смешанные механизмы формирования
По механизму развития	
Увеличение количества меланина	Повышение активности меланоцитов, повышение числа меланоцитов
Нарушение доставки меланина	Повышение захвата меланосом кератиноцитами, снижение числа дендритов в меланоцитах, сниженное эпидермальное клеточное обновление

Таблица 2. Клинические формы гиперпигментации

Мелазма	
Лентиго	
Эфелиды (веснушки)	
ПВГ	
Гиперпигментация, индуцированная лекарственными средствами	
Редкие дерматозы, сопровождающиеся гиперпигментацией	Болезнь Аддисона, пигментная и сосочковая дистрофия кожи (<i>Acanthosis nigricans</i>), периорбитальная гиперпигментация, меланоз Рилля, токсическая меланодермия Габермана-Гофмана, лейкодермия Сиватта, нейрофиброматоз

ской медицине. Наблюдается у 90% лиц старше 60–65 лет [1]. Гиперпигментации (отложение меланина в коже) могут формироваться первично (например, в результате воздействия ультрафиолетового излучения) или развиваться как вторичный элемент после воспалительного процесса. Среди основных причин формирования гиперпигментации рассматриваются прежде всего генетические, эндокринные факторы и ультрафиолетовое излучение (УФИ) или их сочетание [1]. Длительное воздействие УФИ приводит к формированию признаков фотостарения, где ведущую роль играет нарушение пигментации. Прием гормональных средств или изменение гормонального фона (например, во время беременности) в совокупности с воздействием УФИ – причина развития мелазмы. ПВГ формируется в результате повреждения меланоцитов и выхода меланина в эпидермально-дермальные слои кожи, при этом глубина залегания меланина зависит от глубины воспалительного процесса [2]. Таким образом, гиперпигментации классифицируются в зависимости от механизмов формирования и глубины залегания пигмента (табл. 1).

В реальной клинической практике чаще используется классификация, учитывающая причину возникновения и клиническую картину гиперпигментации (табл. 2).

Гиперпигментация относится к эстетическим дефектам и не несет угрозы жизни, однако может значительно снижать качество жизни пациентов, особенно при локализации на открытых участках.

Лечение пациентов с гиперпигментацией – довольно сложная задача для практических врачей, несмотря на широкий спектр препаратов и методов, которые имеют разную

степень эффективности [1]. Тактика ведения таких пациентов включает выявление и исключение провоцирующих факторов, своевременное и адекватное лечение основного заболевания, удаление пигмента, профилактику с обязательным использованием фотозащиты [3–5]. В лечении пациентов используются топические средства, пилинг и фототехнологии (табл. 3).

Основные механизмы действия, используемые для коррекции гиперпигментации методов, включают уменьшение активности меланоцитов, синтеза тирозиназы, а также выведение пигмента (отшелушивание) (рис. 1).

Тирозиназа является ферментом, влияющим на скорость производства меланина, соответственно, является наиболее привлекательной мишенью для подавления формирования

гиперпигментации. Было идентифицировано множество ингибиторов тирозиназы растительного происхождения, но большинство из них не обладает высокой клинической эффективностью, поскольку были идентифицированы с использованием грибной тирозиназы в качестве мишени. По данным ряда авторов, гидрохинон и его производное арбутин лишь слабо ингибируют челове-

Таблица 3. Препараты и методы, используемые для лечения ПВГ

Топические препараты	
Тиамидол	Селективное ингибирование тирозиназы человека, влияние на активность L-диоксифенилаланина и количества меланина в меланоцитах
Гидрохинон	Влияет на активность тирозиназы [6]
Азелаиновая кислота	Избирательно влияет на гиперактивные и патологические меланоциты, предотвращает связывание тирозин-тирозиназы [7]
Ретиноиды	Активация апоптоза кератиноцитов, подавляют выработку тирозиназы и уменьшают передачу пигмента [7]
Койевая кислота	Инактивирует тирозиназу путем хелатирования атомов меди [7]
4%-ный гидрохинон, 0,05%-ный третиноин и 0,01%-ный флуоцинолона ацетонид	Активация смены кератиноцитов, снижение меланосомальной передачи и способности к улучшению проникновения через эпидермальный барьер других активных ингредиентов, умеренное ингибирование транскрипции тирозиназы, прерывание синтеза меланина [7]
Флавоноиды (алоэзин из растений алоэ вера, производные стильбена, такие как ресвератрол, экстракты солодки)	Умеренно угнетает активность тирозиназы в конечных участках меланогенного пути [8]
Антиоксиданты/окислительно-восстановительные агенты (бета-каротин и витамины С и Е)	Предотвращают окислительное повреждение кожи, удаляют активные формы кислорода, подавляют вторичные мессенджеры, которые стимулируют меланогенез, взаимодействуют с медью в активном центре тирозиназы [7]
Ниацинамид	Прерывает передачу меланосом от меланоцита к кератиноциту [7]
Альфа-гидроксикислоты, салициловая кислота, линолевая кислота	Ускоряет обновление кожи, рассеивая меланин; линолевая кислота также незначительно снижает активность тирозиназы [7]
Арбутин	Структурный гомолог тирозиназы (конкурентный ингибитор) ингибирует созревание меланосом [9]
Пилинг (срединно-поверхностный и срединный)	
Гликолевая кислота	Отшелушивание Уменьшение количества меланина в дозозависимом режиме [10, 11]
Салициловая кислота	Отшелушивание. Используется в методике с предварительной обработкой 4%-ным гидрохиноном в течение 2 недель [10, 11]
Молочная кислота	Незначительно ингибируют активность тирозиназы. Слабо эффективна [10]
Раствор Джесснера (салициловая кислота, молочная кислота, резорцин)	Отшелушивание. Незначительно ингибируют активность тирозиназы [10, 11]
Трихлоруксусный пилинг в различной концентрации (от 10 до 50%)	Отшелушивание. Уменьшение количества меланина в дозозависимом режиме. Может в дальнейшем приводить к развитию диспигментации [10, 11]
Фототехнологии	
Nd:YAG/KTP 532 нм	Q-switched, режим генерации второй гармоники. Наносекундные Nd:YAG-лазеры с диодной и ламповой накачкой характеризуются более высокими показателями энергии в импульсе [4, 11]
Лазер на красителях 511 нм	Режим импульсный. Минимальный риск потери теплопроводности. Низкий риск осложнений в виде пигментации [4, 11]
Александритовый 755 нм	Q-switched-режим с очень низкими значениями флюенса (1–2 Дж/см ²) характеризуется снижением риска гиперпигментации. Хорошо комбинируется с CO ₂ -лазером (выше эффект, меньше осложнений) [4, 11]
Рубиновый 694 нм	Q-switched -режим. Эпидермальный слой кожи не повреждается. Реабилитационный период очень короткий и составляет от двух до четырех дней. Минимальные риски осложнений [4, 11]
IPL-терапия с длиной волны от 515 до 1200 нм	Эпидермальный слой кожи не повреждается. Реабилитационный период очень короткий. Минимальные риски осложнений [4, 11]

Рис. 1. Терапевтические мишени в лечении гиперпигментации



Рис. 2. Ингибирование синтеза меланина *in vitro*



ческую тирозиназу с полумаксимальной ингибирующей концентрацией (IC₅₀) в миллимолярном диапазоне, койевая кислота также оказывает слабое действие (IC₅₀>500 мкмоль/л). Наиболее мощными ингибиторами тирозиназы человека являются производные резорцинилтиазола, особенно недавно идентифицированный тиамидол (Beiersdorf AG, Гамбург, Германия) – изобутиламидотиазолил резорцин, который показывает превосходящую ингибирующую эффективность в отношении тирозиназы, –

IC₅₀ 1,1 мкмоль/л. При этом тиамидол слабо ингибирует тирозиназу грибов (IC₅₀=108 мкмоль/л). В культурах меланоцитов тиамидол сильно, но обратимо ингибировал продукцию меланина (IC₅₀=0,9 мкмоль/л), тогда как гидрохинон необратимо подавлял меланогенез (IC₅₀=16,3 мкмоль/л). Клинически тиамидол заметно уменьшал проявление пигментных пятен в течение 4 недель, а через 12 недель они полностью купировались [12]. Таким образом, синтетическое соединение тиамидол высокоэффективно

блокирует тирозиназу в коже человека (рис. 2). После терапии тиамидолом в отличие от гидрохинона меланоциты быстро возобновляют продукцию меланина [12].

Линия дерматокосметических средств Eucerin Anti-Pigment позволяет воздействовать на все основные звенья патогенеза гиперпигментации за счет входящих в состав активных веществ (табл. 4). Помимо тиамидола в состав дерматокосметических средств входит ликохалкон А. Ликохалкон А – это хальконоид, полученный из солодки, известный своими свойствами (противовоспалительным и антиоксидантным) [13]. Поскольку в основе ПВГ лежит воспаление, данные эффекты дополняют действие тиамидола и способствуют более выраженному терапевтическому эффекту.

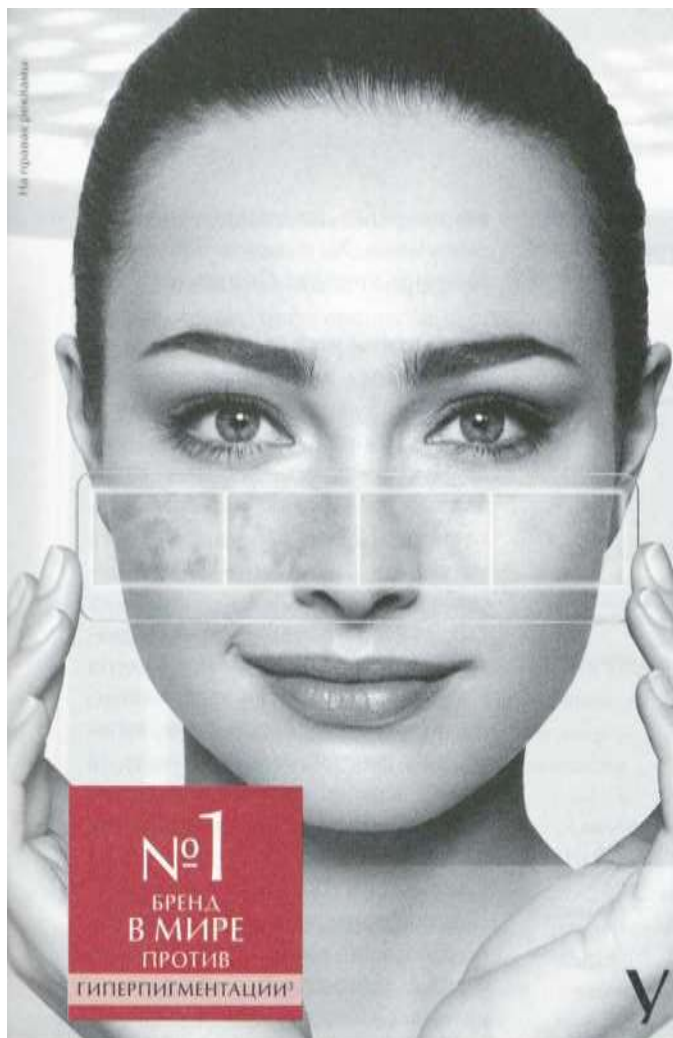
Методы

Под нашим наблюдением находились 36 пациентов с различными клиническими формами гиперпигментации. Критерии включения в данное исследование: возраст старше 18 лет; фототип кожи по классификации Фитцпатрика I–III; диагноз «мелазма» или ПВГ (легкой и средней степени тяжести); эпидермальная глубина локализации пигмента (по данным дерматоскопии). Критерии невключения: отказ подписывать информированное согласие, возраст младше 18 лет, пациенты с заболеваниями в стадии декомпенсации, которые могут влиять на проведение исследования. Подробные клинико-anamnestические данные больных представлены в табл. 5.

Все пациенты использовали дерматокосметические средства Eucerin Anti-Pigment: 2 раза в сутки (утро и вечер) двойную сыворотку против пигментации, дополнительно утром дневной крем против пигментации и на ночь ночной крем против пигментации. Длительность наблюдения составила

Таблица 4. Линия дерматокосметических средств Eucerin Anti-Pigment

Продукт	Активные ингредиенты
Двойная сыворотка против пигментации	Тиамидол+ликохалкон А+гиалуроновая кислота
Дневной крем против пигментации	Тиамидол+фотозащита (SPF30+)+ликохалкон А
Ночной крем против пигментации	Тиамидол+ликохалкон А+пантенол
Солнцезащитный флюид против пигментации SPF50+	Тиамидол+ликохалкон А+глицирретиновая кислота+фотозащита (SPF50+)



№1
БРЕНД
В МИРЕ
ПРОТИВ
ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ*

ПЕРВЫЙ ВИДИМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ
УЖЕ ЧЕРЕЗ 2 НЕДЕЛИ

EUCERIN ANTI-PIGMENT

ТИАМИДОЛ - ПЕРВЫЙ ИСТИННЫЙ
ИНГИБИТОР ТИРОЗИНАЗЫ ЧЕЛОВЕКА¹



ДО



2 недели²



ДО



2 недели²



¹Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctly Different from Mushroom Tyrosinase, T.Mann, W.Gerwat, J.Batzer, K.Eggers, C.Scherner, H.Wenck, F.Stab, V.J.Hearing, K.-H.Rohm, L.Kolbe, Journal of Investigative Dermatology (2018).
²Мила Титова, блогер (@titovamila), тестирование эффекта применения средств Eucerin Anti-Pigment, Pigment Control (4 нанесения в день, 2020 г. Охлопков В.А., Кукушкина С.В.). Фотофиксация 0 нед, 12 нед в видимом и УФ спектре.
³По внутренней оценке Beiersdorf AG объема продаж косметических средств против пигментации, 2019 г.

Рис. 3. Средние значения мексаметрии (ME) до и после проведения терапии ($p < 0,01$)



Рис. 4. Динамика показателя шкалы IGA (баллы) до и после курса терапии ($p < 0,01$)

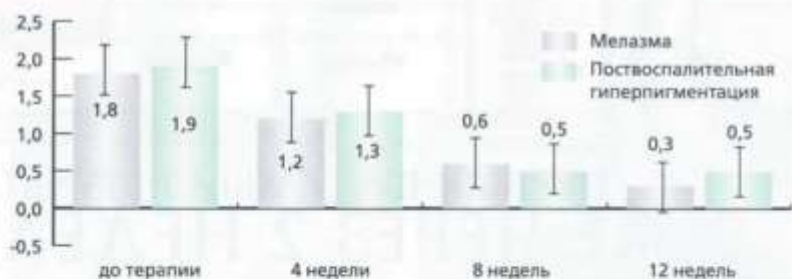


Таблица 5. Клинико-anamnestические данные пациентов

Параметры	Показатели, n (%)
Пол:	
- женщины	21 (58,3)
- мужчины	15 (41,7)
Возраст, лет:	
- 18–30	3 (8,3)
- 31–40	6 (16,7)
- 41–50	12 (33,3)
- 51–60	10 (27,8)
- Старше 60 лет	5 (13,9)
Длительность заболевания:	
- до 1 года	27 (75)
- более 1 года	9 (25)
Форма гиперпигментации:	
- мелазма	19 (52,8)
- ПВГ	17 (47,2)
Предыдущие методы терапии:	
- топическая терапия	12 (33,3)
- не получали лечения	24 (66,7)

12 недель, контрольные точки исследования: до терапии и 4-я, 8, 12-я недели терапии.

Оценка эффективности проводилась с учетом данных мексаметрии с помощью диагностического аппарата Multi Skin Test Center® MC 900 (Courage-Khazaka electronic, Германия). Также в работе использовались клинические индексы: адаптированная шкала IGA

(Investigators Global Assessment), где 0 баллов – чистая кожа, 5 баллов – очень сильная меланодермия, ДИКЖ (Дерматологический индекс качества жизни), где 0 баллов – нет влияния на качество жизни, 30 баллов – выраженное отрицательное влияние на качество жизни. Для обработки цифрового материала применялись стандартные медицинские статистические методы:

высчитывание среднеарифметического значения (X), квадратичного отклонения (σ), критерий Стьюдента (t).

Результаты исследования

По данным мексаметрии, уже через 4 недели у всех пациентов отмечалась положительная динамика (рис. 3). Показатель мексаметрии к концу периода наблюдений в среднем снизился на 91,2% ($p < 0,01$) у пациентов с мелазмой и на 89,8% ($p < 0,01$) у пациентов с ПВГ.

В результате применения дерматокосметических средств Eucerin Anti-Pigment у большинства пациентов имело место значительное купирование гиперпигментации: через 12 недель терапии средний бал шкалы IGA у пациентов с мелазмой снизился на 91,2% ($p < 0,01$) и на 89,8% ($p < 0,01$) у пациентов с ПВГ (рис. 4).

Аналогичные результаты отмечались и в отношении качества жизни в конце периода наблюдений: у пациентов с мелазмой индекс ДИКЖ редуцировал на 77,2% ($p < 0,01$) и на 74,3% ($p < 0,01$) у пациентов с ПВГ (рис. 5).

Число пациентов с полным купированием гиперпигментации после курса терапии составило 17 (89,5%) пациентов с мелазмой и 14 (82,4%) с ПВГ, значительное улучшение отмечено у 10,5 и 17,6% соответственно.

Все пациенты отметили хорошие органолептические свойства дерматокосметических средств Eucerin Anti-Pigment, комфортность нанесения на кожу и отличную переносимость. Таким образом, дерматокосметические средства Eucerin Anti-Pigment могут быть рекомендованы к применению пациентам с различными клиническими формами гиперпигментации.

Выводы

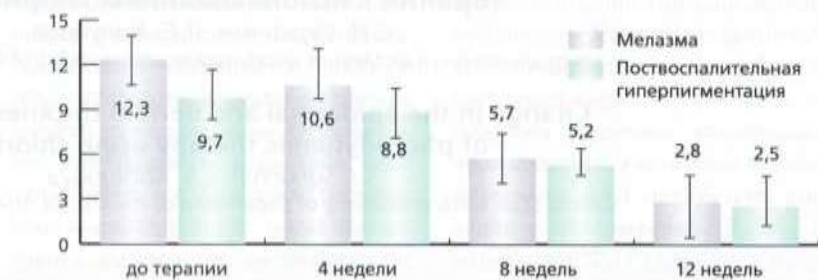
Многие вещества описаны в литературе как ингибиторы тирозиназы, однако большая часть из них исследовалась на тирозиназе грибов, поэтому они не проявляют достаточной эффективности и не действуют селективно на тирозиназу человека. Среди всех активных веществ тиамидол наиболее эффективен в отношении купирования гиперпигментации *in vitro* и *in vivo*.

Дерматокосметические средства Eucerin Anti-Pigment, в состав которых входит тиамидол, эффективно уменьшают пигментацию и предотвращают ее повторное появление у пациентов с мелазмой и ПВГ. Улучшение отмечается уже через 2–4 недели применения, и в дальнейшем наблюдается непрерывное улучшение.

Использование дерматокосметических средств Eucerin Anti-Pigment характеризуется высокой безопасностью и переносимостью.

Для купирования клинических симптомов мелазмы и ПВГ рекомендуется применение двойной сыворотки против пигментации 2 раза в сутки

Рис. 5. Сравнительный анализ динамики индекса ДИКЖ до и после проведения терапии ($p < 0,01$)



(утро и вечер), дополнительно утром – дневной крем против пигментации и на ночь – ночной крем против пигментации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Потеев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(6):65–70. [Poteev N.N., Kruglova L.S. Hyperpigmentation: causes and methods of correction. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;10(6):65–70. (In Russ.).]
2. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Стрелкович Т.И. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухольчатых гиперпигментаций кожи. *Пластическая хирургия и косметология*. 2014;(1):105–10. [Kruglova L.S., Stenko A.G., Strelkovich T.I. Etiology, pathogenesis, classification and modern treatment options for non-neoplastic hyperpigmentation of the skin. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2014;(1):105–10. (In Russ.).]
3. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;2(17):20–4. [Olisova O.Yu., Andreeva E.V. Once again about the problem of hyperpigmentation. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2014;2(17):20–4. (In Russ.).]
4. Потеев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. М., 2012. 280 с. [Poteev N.N., Kruglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. M., 2012. 280 p. (In Russ.).]
5. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(3):178–83. [Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. Skin hyperpigmentation: modern views on etiology and pathogenesis. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2017;20(3):178–83. (In Russ.).]
6. Ibrahim Z.A., Gheida S.F., El Maghraby G.M., Farag Z.E. Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(2):113–23. Doi: 10.1111/jocd.12143.
7. Акне и розацеа. Под ред. Л.С. Кругловой. М., 2021. 207 с. [Acne and rosacea. Edited by L.S. Kruglova. M., 2021. 207 p. (In Russ.).]
8. Vashi N.A., Kundu R.V. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. *Br J Dermatol*. 2013;169(suppl. 3):41–56. Doi: 10.1111/bjd.12536.
9. Bang S.H., Han S.J., Kim D.H. Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(3):189–93. Doi: 10.1111/j.1473-2165.2008.00387.x.
10. Chaudhary S., Dayal S. Efficacy of combination of glycolic acid peeling with topical regimen in treatment of melasma. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(10):1149–53.
11. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Орлова Е.Н. Топическая терапия при коррекции очагов гиперпигментации. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;4:38–46. [Kruglova L.S., Stenko A.G., Orlova E.N. Topical therapy for correcting hyperpigmentation foci. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2014;4:38–46. (In Russ.).]
12. Mann T., Gerwat W., Batzer J., et al. Inhibition of human tyrosinase requires molecular motifs distinctively different from mushroom tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1601–608. doi: 10.1016/j.jid.2018.01.019.
13. Yang, P.-C., Jafri M.S. Ca²⁺ signaling in T lymphocytes: The interplay of the endoplasmic reticulum, mitochondria, membrane potential, and CRAC channels on transcription factor activation. *Heliyon*. 2020;6:e03526. Doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03526.

Поступила / Received: 15.10.2021

Принята в печать / Accepted: 30.11.2021

Автор для связи: Лариса Сергеевна Круглова, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия, kruglovals@mail.ru

Corresponding author: Larisa S. Kruglova, Dr. Sci (Med.), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia; kruglovals@mail.ru

ORCID:

Л.С. Круглова, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

М.А. Авагумян, <https://orcid.org/0000-0003-1898-6789>

© С.И. Суркичин, Л.С. Холупова, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.70-73>

Изменение толщины эпидермиса и дермы в результате фотодинамической терапии с использованием хлорина Е6

С.И. Суркичин, Л.С. Холупова

Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

Change in the epidermal and dermal thickness as a result of photodynamic therapy using chlorin E6

S.I. Surkichin, L.S. Kholupova

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

Обоснование. В связи с активным ритмом жизни и увеличением ее продолжительности растет спрос на безинъекционные методы коррекции возрастных изменений кожи. Методы фотодинамической терапии (ФДТ), в частности, с использованием производных хлорина Е6 все чаще применяются в косметологических клиниках.

Цель исследования: изучить влияние ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов на основе хлорина Е6 и светового излучения длиной волны 410 и 630 нм на толщину эпидермиса и дермы лица сразу после лечения, а также в отдаленном периоде.

Методы. Определялась толщина эпидермиса и дермы в области лица у женщин 35–45 лет до терапевтического воздействия (курса процедур ФДТ с использованием хлорина Е6 1 раз в 7 дней № 5), сразу после, через 3 и 6 месяцев, сравнивались с контрольной группой в возрасте 25–35 лет.

Результаты. Толщина эпидермиса в конце курса лечения увеличилась на 12%, дермы на 9,2%, через 3 месяца на 21,2 и 20,7% соответственно и на 23 и 24,7% соответственно через 6 месяцев. В результате проведенной ФДТ показатели в группе 35–45 лет стали сопоставимыми с таковыми в контрольной группе 25–35 лет.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об увеличении толщины эпидермиса и дермы в результате ФДТ с использованием хлорина Е6 и позволяют рекомендовать данный метод для коррекции и профилактики инволютивных изменений кожи.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, хлорин Е6, толщина эпидермиса, толщина дермы, старение

Для цитирования: Суркичин С.И., Холупова Л.С. Изменение толщины эпидермиса и дермы в результате фотодинамической терапии с использованием хлорина Е6. Фарматека. 2021;28(14):70–73. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.70-73

Background. Due to the active rhythm of life and the increase in life expectancy, the demand for non-injection methods for correcting age-related skin changes is growing. Photodynamic therapy (PDT) methods, in particular, with the use of chlorin E6 derivatives, are increasingly used in cosmetology clinics.

Objective. Evaluation of the effect of PDT with the use of chlorin E6-based photosensitizers and light radiation with a wavelength of 410 and 630 nm on the thickness of the epidermis and dermis of the face immediately after treatment, as well as in the long-term period.

Methods. The epidermal and dermal thickness in the facial area was determined in women aged 35 to 45 before therapeutic exposure (course of PDT procedures using chlorin E6 once a week No. 5) – immediately after, and after 3 and 6 months, compared with the control group aged 25 to 35.

Results. The epidermal thickness at the end of the course of treatment increased by 12%, and the dermal thickness – by 9.2%, after 3 months – by 21.2 and 20.7%, respectively, and after 6 months – by 23 and 24.7%, respectively. As a result of PDT, the indicators in the 35–45-year-old group became comparable to those in the 25–35-year-old control group.

Conclusion. The data obtained indicate an increase in the epidermis and dermal thickness as a result of PDT using chlorin E6 and make it possible to recommend this method for the correction and prevention of involutive skin changes.

Keywords: photodynamic therapy, chlorin E6, epidermal thickness, dermal thickness, aging

For citations: Surkichin S.I., Kholupova L.S. Change in the epidermal and dermal thickness as a result of photo-dynamic therapy using chlorin E6. Farmateka. 2021;28(14):70–73. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.70-73

Введение

В настоящее время вопросы сохранения и восстановления эстетического здоровья человека приобретают все большую актуальность. Для регулирования возрастных изменений и механизмов старения кожи применяются

инъекционные методы коррекции, мезотерапия, аппаратная косметология, лифтинг, косметический уход и т.п., однако имеющиеся методы коррекции не всегда физиологны, не достаточно удовлетворительные по клиническому эффекту и продолжи-

тельности, могут вызывать осложнения и обуславливать развитие дисморфофобии у женщин [1–3].

В научной литературе имеется ряд работ по комплексной оценке перестройки кожи при образовании морщин как основного внешнего про-

явления старения кожи. Истончение эпидермиса и его атрофия с возрастом подтверждаются наличием десмоплакина в составе межклеточных контактов между кератиноцитами [4]. Такое истончение сопровождается уменьшением степени дифференцировки нескольких эпидермальных маркеров на дне морщин: филагриновые, кератогиалиновые гранулы и трансглутаминазы, что нарушает десквамацию и способность рогового слоя сохранять воду [5]. При переходе эпидермиса в дерму наблюдалось уменьшение концентрации коллагена IV и VII типов, уменьшение количества окситалановых волокон под морщинами. Передвижение эластичной ткани в дерму с прерыванием этих отложений под морщинами, атрофия кожного коллагена, более выраженная в морщинах, повышают размер и глубину морщин [6]. Состав других компонентов дермы также изменяется [7]. Наблюдается уменьшение концентрации хондроитина сульфата в сосочковой дерме под морщинами в сочетании с асимметричными изменениями состава гликозаминогликанов. Под морщинами также определяется атрофия гиподермы с усилением волокнистого компонента, что служит причиной большей глубины морщин. Авторы работы [7] считают, что формирование морщин происходит в то время, когда многочисленные модификации в различных компонентах кожи взаимно усиливают друг друга.

Известны многочисленные работы [8–11], в которых представлены структурные изменения элементов кожи, происходящие с возрастом и обуславливающие появление морщин.

Перестройку кожи с возрастом связывают с изменениями в составе внеклеточных компонентов соединительной ткани, которые по-разному происходят в коже мужчин и женщин. В работе D. Arnaoutakis и B. Bassichis [12] отмечается большое влияние на содержание и структуру коллагена в дерме пола и возраста. В возрастном интервале от 15 до 93 лет удельный объем коллагена и его плотность в дерме мужчин были больше.

Старение кожи с уменьшением активности и количества фибробла-

стов связывают с относительным возрастным накоплением сенесцентных фибробластов с пониженной устойчивостью по отношению к активационным и проапоптотическим сигналам. Значительно сокращается также и общее количество дермальных клеток с потерей их разнообразия. Отмечается, что инволютивные изменения кожи затрагивают все ее отделы, включая производные. В то же время наблюдаются выраженные дистрофические и деструктивные изменения эпидермиса, а граница между эпидермисом и дермой сплющивается и определяется как патологическая полоса [13].

Снижение упругости и эластичности кожи, образование морщин, пигментаций и других проявлений обусловлены дискомпозицией МКМ в результате дисрегуляции условий функционирования фибробластов и кератиноцитов, нарушения их синтетической и ремодулирующей деятельности. Фибробласты способны конститутивно производить большинство присущих стромальным клеткам цитокинов M-CSF, Flt-3L, SCF, ИЛ-7, MCP-1, ИЛ-8, -11, -12, -14, -15. К тому же есть убедительные данные, согласно которым фибробласты играют фундаментальную роль в лимфоцитопозе, принимают участие в положительной селекции тимоцитов, а незрелые Т-клетки обнаруживают мембранное сродство с ними. Развитие В-лимфоцитов также требует тесного взаимодействия незрелых В-клеток со стромальными. Описано регуляторное влияние фибробластов и на CD4⁺- и CD8⁺Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, дендритные клетки моноцитарного происхождения и нейтрофилы [14].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – двухкомпонентным метод лечения кожи, включающий фотосенсибилизатор (ФС) и свет низкоэнергетического лазера с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора. ФДТ избирательно воздействует на ткани за счет различных концентраций фотосенсибилизатора в патологических и нормальных тканях и локального применения источника света.

Сегодня ФДТ используется в практической дерматологии и косметологии различных направлений [15–18].

Топическая ФДТ способна оказывать существенное влияние на инволютивные изменения кожи: уменьшать выраженность морщин, гиперпигментацию, неровности. Иммуногистохимические исследования показали, что ФДТ обуславливает выработку коллагена, способствует усилению эпидермальной пролиферации. Увеличивая выработку цитокинов, ФДТ способствует стимуляции неоколлагенеза [19, 20]. При воздействии ФДТ улучшается текстура кожи, повышается ее упругость, снижается количество мелких морщин, а более глубокие становятся менее выраженными [21, 22].

Также растет спрос на безинъекционные методы коррекции и профилактики инволютивных изменений кожи, в связи с активным жизненным ритмом городов увеличивается потребность в методах без периода реабилитации. Под эти критерии подходят методы ФДТ, используемые в косметологии.

Цель исследования: изучить влияние ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов на основе хлорина Е6 и светового излучения с длиной волны 410 и 630 нм на толщину эпидермиса и дермы лица сразу после лечения, а также в отдаленном периоде.

Методы

В исследовании участвовали 50 женщин в возрасте 35–45 лет с признаками инволютивных изменений кожи, которым была проведена ФДТ с использованием в качестве фотосенсибилизатора геля с производными хлорина Е6. У всех пациенток отсутствовали противопоказания к процедуре и была высокая готовность следовать рекомендациям. Также исследовалась контрольная группа пациенток в возрасте 25–35 лет (n=50), которым не проводилось лечения или каких-либо косметологических манипуляций ранее. Пациенткам измерялась толщина эпидермиса и дермы с помощью портативного высокочастотного ультразвукового прибора «DUB – Digital Ultraschall Bildsystem-tpm» (PY ФС № 2005/1123). Для объективизации измерения выбрана точка в щечной области, т.к. в этом месте минимизируется вероятность искажения полученных данных в результате сдавливания

Таблица Показатели толщины эпидермиса и дермы в динамике

Показатели (n=50)	До лечения	После лечения, месяцы			Контрольная группа
		1	3	6	
Толщина эпидермиса, мкм	87,1	97,5	105,6	107,2	108,2
Толщина дермы, мкм	1473	1609	1779	1837	1874

между костью и датчиком, а терапевтическое воздействие проводится на всей поверхности лица. Измерения проводились до лечения, сразу после, через 3 и через 6 месяцев. В контрольной группе однократно.

Терапевтическое воздействие проводилось 1 раз в 7 дней курсом 5 процедур по протоколу:

1. Очищение кожи с использованием геля с эксфолиативным действием (за счет папаина в составе).
2. Нанесение геля с фотосенсибилизатором на основе хлорина Е6 на 25 минут с последующим смыванием влажной салфеткой.
3. Световое воздействие с общим временем 30 минут длиной волны 410 и 630 нм (параметры аппарата: плотность мощности: 120 мВт/см², количество диодов: 600 шт).
4. Нанесение завершающего дневного крема.

Результаты

Под влиянием ФДТ, как следует из таблицы, наблюдались существенные изменения показателей. Толщина эпидермиса в конце курса лечения увеличилась на 12%, дермы на 9,2%; через 3 месяца на 21,2 и 20,7% соответствен-

но и на 23 и 24,7% соответственно через 6 месяцев. Таким образом, даже после завершения лечения мы видим улучшение показателей толщины эпидермиса и дермы в течение 6 месяцев, что свидетельствует о стойкости полученного результата. Также мы видим, что в результате проведенной терапии показатели в группе 35–45 лет стали сопоставимыми с контрольной группой 25–35 лет. По субъективной оценке пациенток, отмечалось улучшение внешнего вида, снижение реактивности кожи. Из нежелательных явлений в результате терапии у 8 пациенток наблюдалась эритема кожи в области воздействия в течение 45–100 минут после каждого сеанса, которая не вызывала неприятных ощущений и самостоятельно купировалась.

Обсуждение

Проведенное лечение методом ФДТ показало хорошую динамику структурно-функциональных изменений показателей кожи в течение 6 месяцев. После завершения курса лечения мы видим улучшение показателей толщины эпидермиса и дермы в течение 6 месяцев, что свидетельствует о стойкости полученного результата. Также

мы видим, что в результате проведенной терапии показатели в группе 35–45 лет стали сопоставимыми с контрольной группой 25–35 лет. Субъективная оценка пациенток свидетельствует об улучшении их качества жизни в результате проведенного лечения. Отсутствие значимых нежелательных явлений, требующих временного отстранения женщины от социальной жизни, является важным условием высокой комплаентности пациента к проводимому лечению.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют об увеличении толщины эпидермиса и дермы в результате фотодинамического воздействия с использованием хлорина Е6 и позволяют рекомендовать данный метод для коррекции и профилактики инволютивных изменений кожи. В результате ФДТ показатели толщины эпидермиса и дермы стали сопоставимыми с таковыми у женщин более молодого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боровиков А.М. О методах объективизации в эстетической медицине. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011;4:642–47. [Borovikov A.M. On the methods of objectification in aesthetic medicine. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2011;4:642–47. (In Russ.)].
2. Деев А. Особенности старения кожи человека. Часть 1. *Косметика и медицина*. 2007;4:26–36. [Deev A. Skin aging: pathogenetic, clinical and therapeutic aspects. *Kosmetika i meditsina*. 2007;4:26–36. (In Russ.)].
3. Калюжная Л.Д. Старение кожи: патогенетические, клинические и лечебные аспекты. *Український медичинський журнал=Український медичинський часопис*. 2002;28:63–72. [Kalyuzhnaya L.D. Skin aging: pathogenetic, clinical and therapeutic aspects. *Ukrainskii meditsinskiy zhurnal=Ukrainskii medichnii chasopis*. 2002;28:63–72. (In Russ.)].
4. Contet-Audonneau J.L., Jeanmaire C., Pauly Contet-Audonneau G. A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Br J Dermatol*. 1999;140(6):1038–47. Doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02901.x.
5. Gierloff M., Stöhning C., Buder T., Wilfgang J. The subcutaneous fat compartments in relation to aesthetically important facial folds and rhytides. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(10):1292–97. Doi: 10.1016/j.bjps.2012.04.047.
6. Girardeau-Hubert S., Pigeon H., Asselineau D. *In vivo* and *in vitro* approaches in understanding the differences between Caucasian and African skin types: specific involvement of the papillary dermis. *Int J Dermatol*. 2012;51(1):1–4. Doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05553.x.
7. Nishiyama T., Amano S., Tsunenaga M. et al. The importance of laminin 5 in the dermal-epidermal basement membrane. *J Dermatol Sci*. 2014;24(1):51–9. Doi: 10.1016/s0923-1811(00)00142-0.
8. Jiang L.I., Stephens T.I., Goodman R. SWIRL, a clinically validated, objective, and quantitative method for facial wrinkle assessment. *Skin Res Technol*. 2013;19(4):492–98. Doi: 10.1111/srt.12073.
9. Cula G.O., Bargo P.R., Nkengne A., Kollias N. Assessing facial wrinkles: automatic detection and quantification. *Skin Res Technol*. 2013;19(1):243–51. Doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00635.x.

10. Fujimura T. Investigation of the relationship between wrinkle formation and deformation of the skin using three-dimensional motion analysis. *Skin Res Technol.* 2013;19(1):318–24. Doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00646.x.
11. Tsukahara K., Osanai O., Hotta M. et al. Relationship between the echogenicity of subcutaneous tissue and the depth of forehead wrinkles. *Skin Res Technol.* 2011;17(3):353–58. Doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00506.x.
12. Arnaoutakis D., Bassichis B. Surgical and Nonsurgical Techniques in Forehead Rejuvenation. *Facial Plast Surg.* 2018;34(5):466–73. Doi: 10.1055/s-0038-1669990.
13. Bonifant H., Holloway S. A review of the effects of ageing on skin integrity and wound healing. *Br J Community Nurs.* 2019;24(Suppl 3):S28–S33. Doi:10.12968/bjcn.2019.24.Sup3.S28.
14. Никольская Е.И., Бутенко Г.М. Структурно-функциональная организация костномозговых ниш гемопозитических стволовых клеток. *Клітинна та органа трансплантологія.* 2016;4(1):82–100. [Nikol'skaya E.I., Butenko G.M. Structural and functional organization of bone marrow niches of hematopoietic stem cells. *Klitinna ta organa transplantologiya.* 2016;4(1):82–100. (In Russ.).]
15. Wanitphakdeedecha R., Tavechodperathum N., Tantrapornpong P, et al. Acne treatment efficacy of intense pulsed light photodynamic therapy with topical licochalcone A, l-carnitine, and decanediol: A split-face, double-blind, randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(1):78–87. Doi: 10.1111/jocd.13178.
16. Zheng Z., Zhang L.L., Shi L., et al. What is the most relevant factor causing pain during ALA-PDT? A multicenter, open clinical pain score research trial of actinic keratosis, acne and condylomata acuminata. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;26:73–8. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.03.001.
17. Nicklas C., Rubio R., Cardenas C., Hasson A. Comparison of efficacy of aminolaevulinic acid photodynamic therapy vs. adapalene gel plus oral doxycycline for treatment of moderate acne vulgaris-A simple, blind, randomized, and controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35(1):3–10. Doi: 10.1111/phpp.12413.
18. Qureshi S., Lin J.Y. Utilizing non-ablative fractional photothermolysis prior to ALA-photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris: a case series. *Lasers Med Sci.* 2017;32(3):729–32. Doi: 10.1007/s10103-016-2029-1.
19. Gold M.H. The evolving role of aminolevulinic acid hydrochloride with photodynamic therapy in photoaging. *Cutis.* 2002;69(Suppl 6):8–13.
20. Clementoni M.T., B-Roscher M., Munavalli G.S. Photodynamic photorejuvenation of the face with a combination of microneedling, red light, and broadband pulsed light. *Lasers Surg Med.* 2010;42(2):150–59. Doi: 10.1002/lsm.20905.
21. Touma D., Yaar M., Whitehead S., Konnikov N., Gilchrist B.A. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):33–40. Doi: 10.1001/archderm.140.1.33.
22. Zane C., Capezzeri R., Sala R., Venturini M., Calzavara-Pinton P. Clinical and echographic analysis of photodynamic therapy using methylaminolevulinic acid as sensitizer in the treatment of photodamaged facial skin. *Lasers Surg Med.* 2007;39(3):203–9. Doi: 10.1002/lsm.20470.

Поступила / Received: 09.10.2021

Принята в печать / Accepted: 29.11.2021

Автор для связи: Людмила Сергеевна Холупова, ассистент, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия; karsekals@gmail.com

Corresponding author: Lyudmila S. Kholupova, Teaching Assistant, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia; karsekals@gmail.com

ORCID:

С.И. Сурючкин, <https://orcid.org/0000-0003-0521-0333>

Л.С. Холупова, <https://orcid.org/0000-0002-2781-4587>

© В.В. Бондаренко, Д.В. Швидун, Е.А. Батинкина, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.74-82>

Исследование эффективности коррекции постожоговых рубцов с применением Er:YAG лазера

В.В. Бондаренко, Д.В. Швидун, Е.А. Батинкина
АО «Клиника лазерной косметологии «Линлайн», Москва, Россия

Evaluation of the effectiveness of burn scars correction using the Er:YAG laser

V.V. Bondarenko, D.V. Shvidun, E.A. Batinkina
Clinic of laser cosmetology «Linline», Moscow, Russia

Актуальность. Лечение постожоговых рубцов – одна из актуальных проблем современной медицины, требующая грамотного и комплексного подхода. Врачебная тактика определяется давностью существования, разновидностью, размером, наличием неблагоприятных факторов и осложнений, вызванных предшествовавшим лечением.

Цель исследования: изучение эффективности лазерной коррекции постожоговых рубцов с применением Er:YAG лазера (2936 нм) с модулем SMA (6 мм).

Методы. Под наблюдением в амбулаторных условиях находились 112 женщин в возрасте 16–50 лет. У всех пациенток диагностированы постожоговые рубцы лица и тела, которые являлись основным критерием включения в исследование. Критерии невключения: другие виды рубцов, ранее проводимые процедуры коррекции рубцов физиотерапевтическим методом, общие противопоказания к лазерной терапии.

Результаты. В ходе исследования показана высокая эффективность и безопасность данного метода для 112 пациенток. Динамика изменений оценивалась по индексам ДИКЖ или DLQI (The Dermatology Life Quality Index) и ДИШС и специальных (УЗ-сканирование, фотографирование) методов исследования. Период наблюдения составил от 3 до 7 месяцев. Пациенткам проведено от 2 до 6 лазерных процедур на лице и теле с интервалом в 1 месяц. Исследование проспективное и планирует свое продолжение. На данный момент представлен срез результатов. В течение курса лазерных процедур 13 пациенток выбыли, 99 продолжают лечение.

Выводы. Применение Er:YAG-лазера с модулем SMA для коррекции постожоговых рубцов позволяет расширять возможности улучшения внешнего вида рубца с минимальными рисками формирования дополнительной гиперпигментации и стимуляции роста рубцовой ткани.

Ключевые слова: ожоги, постожоговые рубцы, лазерное лечение постожоговых рубцов, шрамы после ожогов, ожоговая травма, Er:YAG лазер

Для цитирования: Бондаренко В.В., Швидун Д.В., Батинкина Е.А. Исследование эффективности коррекции постожоговых рубцов с применением Er:YAG лазера. Фарматека. 2021;28(14):74–82. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.74-82

Background. Treatment of burn scars is one of the urgent problems of modern medicine, which requires a competent and comprehensive approach. Medical tactics are determined by the age of existence, variety, size, the presence of adverse factors and complications caused by previous treatment.

Objective. Evaluation of the efficiency of laser correction of burn scars using an Er:YAG laser (2936 nm) with an SMA module (6 mm).

Methods. 112 women aged 16–50 years were followed-up observation on an outpatient basis. All patients were diagnosed with burn scars of the face and body, which were used as the main criteria for inclusion in the study. Exclusion criteria: other types of scars, previous correction of scars using a physiotherapeutic method, general contraindications to laser therapy.

Results. The study showed the high efficacy and safety of this method for 112 patients. The dynamics of changes was assessed by the DLQI (The Dermatology Life Quality Index) and DSSI and special (ultrasound scanning, photography) diagnostic methods. The follow-up period ranged from 3 to 7 months. The patients underwent from 2 to 6 laser procedures on the face and body with an interval of 1 month. The study is prospective and planned to be continued. At this point, outputs are presented. During the course of laser procedures, 13 patients dropped out, and 99 continue treatment.

Conclusions. The use of the Er:YAG laser with the SMA module for the correction of burn scars allows expanding the possibilities for improving the appearance of the scar with minimal risks of additional hyperpigmentation and stimulation of scar tissue growth.

Keywords: burns, burn scars, laser treatment of burn scars, burn cicatrices, burn injury, Er:YAG laser

For citations: Bondarenko V.V., Shvidun D.V., Batinkina E.A. Evaluation of the effectiveness of burn scars correction using the Er:YAG laser. Pharmateca. 2021;28(14):74–82. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.74-82

Введение

Ожоги представляют собой одну из глобальных проблем в мировой меди-

цине. По последним данным, ожоги занимают 3-е место среди всех травм и из года в год число лиц, постра-

давших от ожогов, увеличивается [1]. Последствия ожогов могут быть разнообразными (например, постожоговые

трофические язвы), но зачастую ожоги II степени и выше заканчиваются формированием рубцовой ткани, нередко – контрактур [2, 3]. При своевременном лечении заживление ожоговых ран у большинства пациентов происходит с формированием нормотрофических рубцов. Однако у 10–15% обожженных лиц наблюдается формирование гипертрофических и келоидных рубцов.

Лечение постожоговых рубцов – одна из актуальных проблем современной медицины, требует грамотного и комплексного подхода врачей различных специальностей. На данный момент сложно найти исследования, описывающие лечение постожоговых рубцов, область малоизучена, следовательно, лазерные методики практически не применяются. На сегодняшний день не разработано общепринятого алгоритма лечения рубцов. Врачебная тактика определяется давностью существования, разновидностью, размером, наличием неблагоприятных факторов и осложнений, вызванных предшествовавшим лечением. Так, при длительном использовании компрессионной терапии возможны обострение сопутствующих хронических кожных заболеваний, вторичное инфицирование, замедление процессов регенерации в ране.

В настоящее время опубликована масса работ, посвященных изучению эффективности и тактики борьбы с патологическими рубцами, которые включают терапевтические (наружные средства в виде гелей и мазей, компрессионная терапия – давящие повязки и пластыри), физиотерапевтические (фонофорез, электрофорез, МТТ, Букки-терапия), инъекционные (введение глюкокортикостероидов и препаратов на основе гиалуронидазы), рентгенологические, хирургические и косметические методы коррекции постожоговых рубцов, при этом исследования с применением лазерных технологий для коррекции данного вида рубцов единичны [4].

При введении лекарственных препаратов (гормональных) в ткань рубца возможны такие осложнения, как атрофия кожи и подкожной жировой клетчатки, нарушение пигментации,

телеангиоэктазии, аллергические реакции, изъязвления кожи [5]. При лучевой терапии помимо высокой вероятности формирования атрофии кожи, телеангиоэктазий, гиперпигментации в месте воздействия возможны лучевые дерматиты [6].

Область обработки после криотерапии часто сопровождается длительно заживающей открытой раневой поверхностью, которая может стать причиной формирования атрофии и стойким нарушением пигментации. Это связано с тем, что достаточно трудно выбрать адекватное время замораживания [7, 8].

Фототерапия рубцов основана на воздействии высокоинтенсивных источников света (IPL) на проблемные участки кожи. В результате происходит нагрев тканей на определенной глубине кожного покрова, для обеспечения комфорта пациента во время светолечения предусмотрена система охлаждения, которая предохраняет кожу перегрева. Однако при нарушении стандартов процедуры возможны формирование термического повреждения тканей и усугубление заживления рубцового процесса, формирование гиперпигментированного участка и более грубых рубцовых деформаций.

В настоящее время лазерные методы коррекции постожоговых рубцов считаются перспективным направлением, т.к. они [4, 9]:

- не оказывают системного воздействия на организм пациента;
- их можно применять на разных стадиях созревания рубцовой ткани;
- характеризуются быстрым восстановительным периодом;
- сочетаются с большинством других методов лечения, в т.ч. хирургическим.

Современные методы лазерной коррекции постожоговых рубцов классифицируются:

1. По основной модели повреждения верхнего слоя кожи:

- Неабляционные: Nd: YAG (1640 нм), Диодный лазер (940 и 1319 нм), Er:Glass (1540 нм) – основной хромофор отсутствует, целостность кожного покрова не нарушена, возможна коагуляция тканей;

- Абляционные: Er:YAG (2940 нм), CO₂-лазер (10600 нм) – основной хромофор: вода, целостность кожного покрова нарушена.

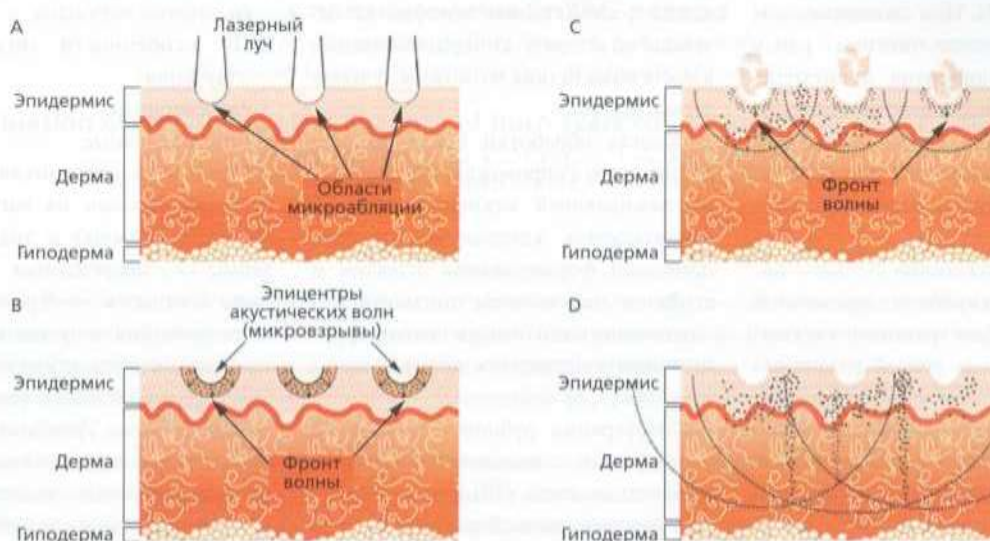
2. По особенностям моделирования излучения:

- фракционные;
- нефракционные.

Метод неаблятивного лазерного воздействия основан на нагреве тканей (от 45°C и выше) и травмировании дермы без повреждения целостности кожи. Считается, что в результате такого воздействия запускается механизм заживления раны, стимуляции фибробластов, происходит реорганизация рубцовой ткани. Результат в большинстве случаев непредсказуем, и число осложнений в виде гиперпигментаций и формирования новой рубцовой ткани достаточно велико [10].

При классических абляционных методах происходит нагрев тканей с нарушением целостности кожного покрова [11]. Излучение Er:YAG (2940 нм) и CO₂-лазера (10 600 нм) очень хорошо поглощается водой. Излучение эрбиевого лазера приходится на пик спектра поглощения, что делает коэффициент поглощения его излучения больше, чем углекислотного. Область воздействия Er:YAG (2940 нм) лазера будет характеризоваться областями испаренной, обезвоженной и коагулированной ткани. Но ввиду большего коэффициента поглощения излучения эрбиевого лазера область зон коагуляции, полученная с его помощью, будет значительно меньше [12]. Суть фракционного метода заключается не в сплошной деструкции каких-либо слоев кожи, а в упорядоченной микродеструкции. Области микродеструкции представляют собой «микроколодцы» испаренной или коагулированной ткани. Диаметры «микроколодцев» варьируются у различных производителей от 150 мкм до 2 мм. При этом их глубина не ограничивается эпидермисом, а может задевать всю дерму и даже подкожную клетчатку; происходит замещение разрушенных тканей на фиброзную. Кроме того, при проведении большинства аблятивных лазерных процедур возможны гипо- или гиперпигментация, длительная эритема в течение

Рис. 1. Механизм действия Er:YAG (2936 нм лазера с модулем SMA (6 мм)



1–2 месяцев, инфицирование раневой поверхности, рост рубцовой ткани. К недостаткам данного метода относятся отсутствие визуального контроля количества удаленной ткани и чрезмерная термическая нагрузка на здоровые ткани, что может приводить к побочным эффектам. Если разрушению подвергается не только рубцовая ткань, но и окружающие функциональные ткани, возможно увеличение области рубцевания. Поэтому использование углекислотного лазера показано при больших объемах рубцовой ткани на первом этапе коррекции. Окончательную коррекцию рубца лучше проводить излучением эрбиевого лазера. В этом случае имеется возможность осуществить послойную абляцию рубца без деструкции здоровых тканей [12].

Er:YAG-лазер (2936 нм) с модулем SMA (6 мм) микроаблятивный, но в отличие от фракционного позволяет осуществлять замещение разрушенных и травмированных тканей на полностью функциональные [13]. Репаративные процессы затрагивают также ткани, находящиеся вблизи области воздействия. Данный вид лазерного воздействия можно применять при любом виде постожоговых рубцов, на любой стадии развития рубца, именно поэтому он был выбран

для коррекции постожоговых рубцов. Суть метода заключается в микроабляции на уровне эпидермиса и создании синфазных акустических волн в глубоких слоях дермы, которые за счет интерференции (суммации) производят локальное механическое разрушение клеточных структур. Энергии формирующихся акустических волн недостаточно для изолированного повреждения обрабатываемой биологической ткани. Однако в местах пересечения соседних волн в глубоких слоях дермы мощность воздействия возрастает, в результате происходит механическое разрушение тканей, находящихся в этих зонах (рис. 1).

Из-за отсутствия контакта зоны микроповреждения с внешней средой и отсутствия выраженной термической составляющей создаются условия, благоприятно влияющие на процессы, происходящие в рубце. С учетом описанного механизма действия метода исключена вероятность формирования гиперпигментации в зоне воздействия и меньше риски роста рубцовой ткани, что не исключено при классических аблятивных и неаблятивных методах, сопряженных с интенсивным перегревом прилегающих тканей и/или контактом зоны воздействия с внешней средой [14]. При таком виде воздействия в толще

ткани образуются микрообласти механически травмированных клеток, окруженных нетравмированными. В процессе доклинических исследований подтвержден постулат, согласно которому в случае, если травмированные клетки не представляют угрозы для нормального функционирования окружающих тканей, механизм роста защитной фиброзной ткани не может быть запущен. Вместо этого происходит активизация всех репаративных процессов, а также активация липолитических ферментов, нейтрофилов и макрофагов, фибробластов и тучных клеток. Усиливается васкуляризация кожи на участках воздействия. Между капиллярами выявляются фибробласты, которые активируют синтез межклеточного вещества. Обычно на десятый день происходит полное восстановление травмированных участков. При этом восстановленные ткани полностью функциональны. Особый интерес данный вид воздействия представляет для случая исправления имеющихся дефектов либо патологий тканей [12].

Таким образом, лазерные методы имеют ряд преимуществ по сравнению со многими другими методами коррекции рубцовой ткани, т.к. не оказывают системного воздействия на организм пациента, сочетаются с

другими методами коррекции рубцов: их можно применять на разных стадиях созревания рубца, быстро проходит восстановительный период [15]. Однако при всех преимуществах лазерных процедур эффект от неаблятивных непредсказуем, а при использовании аблятивных лазеров наблюдается длительный период восстановления, есть риски формирования гипо- или гиперпигментации, длительной эритемы, инфицирования раневой поверхности, роста рубцовой ткани [16, 17]. С появлением фракционных лазерных методик уменьшился восстановительный период, но и снизилась эффективность ввиду не полной, а частичной обработки поверхности. В 2019 г. группой французских докторов во главе с J.P. Meunier было проведено исследование по применению Er:YAG лазера (2936 нм) с модулем SMA (6 мм) для коррекций стрий у 20 пациентов и получены выраженные положительные результаты [18]. Работа J.P. Meunier стала предпосылкой к проведению данного исследования, цель которого – оценка эффективности Er:YAG лазера (2936 нм) с модулем SMA (6 мм) для коррекции постожоговых рубцов.

Цель настоящего исследования: изучение эффективности лазерной коррекции постожоговых рубцов с применением Er:YAG лазера (2936 нм) с модулем SMA (6 мм).

Методы

Под наблюдением в амбулаторных условиях находились 112 женщин в возрасте 16–50 лет (медиана – $33 \pm 3,5$ года). У всех пациенток диагностированы постожоговые рубцы. В течение курса процедур 13 пациенток выбыли из исследования, 99 продолжают лечение.

Локализация процесса: область рук – 80 (80%), область лица – 10 (10%), другие области – 10 (10%) пациенток. Длительность заболевания варьировалась в достаточно широких пределах – от 5 месяцев до 7 лет. В соответствии с анамнезом до обращения в клинику большинство пациенток получали различные виды терапии, но либо без эффекта, либо с незначительным эффектом, что послужило

причиной повторного обращения. По нашим данным, предшествовавшее лечение получили 80,5% пациенток. Применялись различные препараты для коррекции рубцов.

Критерии включения: возраст пациентов – 16–50 лет, постожоговые рубцы, отсутствие противопоказаний к лазеротерапии, согласие на участие в исследовании (добровольное информированное), выполнение назначений врача (высокая приверженность лечению).

Критерии невключения: другие виды рубцов (атрофические, келоидные), сопутствовавшие заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняли интерпретацию результатов лечения или делали невозможным проведение процедур в рамках настоящего клинического исследования (ВИЧ-инфекция, беременность и лактация, злокачественные новообразования, психические заболевания – психоз, бред, галлюцинации, декомпенсация хронических заболеваний, сахарный диабет, ранее проводимые процедуры коррекции рубцов физиотерапевтическим методом).

Коррекция рубцов выполнялась с применением Er:YAG лазера (2936 нм), оснащенного специальным модулем SMA (6 мм). Последний представляет собой систему линз, обеспечивающую перераспределение потока энергии в световом пятне (диаметром 6 мм) (рис. 2) и созданием чередующихся между собой зон с минимальной и максимальной степенями воздействия размером 50 мкм. В результате воздействия лазерного луча на обрабатываемую поверхность кожи формируется упорядоченная структура максимальных и минимальных по плотности доз излучения. Подобранные оптимальным образом значения плотности энергии 2–3 Дж/см² и длительности лазерного импульса приводят к образованию локальных участков микроразрывов с глубиной, не превышающей толщину эпидермиса. Плотность микроразрывов повреждения составляет 10 000 на 1 см².

При прохождении через поверхностные слои луч имеет «взрывообразный» характер, приводит к локальному объемному расширению окружающих тканей. Это в свою очередь вызывает

Рис. 2. Отпечаток лазерного пятна на черной фотобумаге Er:YAG+SMA (слева) и классический Er:YAG (справа) [11]

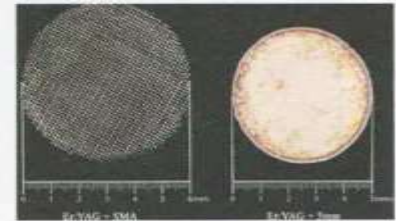


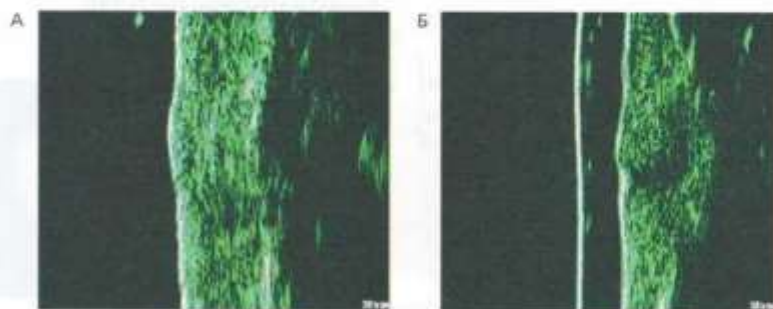
Рис. 3. Генерация акустических волн при SMA воздействии [11]



акустические волны, проникающие в глубину кожи до 6 мм. Мощности отдельных волн недостаточно для разрушения клеток. Однако на уровне дермы и более глубоких структур происходит интерференция акустических волн с возрастанием их локальной мощности и как следствие – механическое разрушение клеточных структур (мембран, ядер и цитоплазмы) (рис. 3).

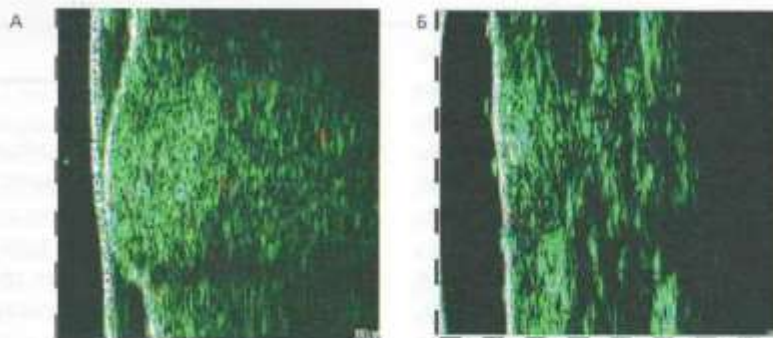
В результате описанного механизма травмирования в обрабатываемой ткани формируются соизмеримые с размерами отдельных клеток зоны механического микроповреждения, которые располагаются среди других неповрежденных клеток. При этом полностью отсутствует контакт зон микроповреждения с окружающей средой и термическим компонентом. Защитные механизмы в виде процессов фиброобразования не запускаются. Описанные изменения служат сигналом роста новых клеток, усиливается синтез коллагена и эластина. На картине ультразвукового сканирования кожи процессы клеточного синтеза и образования коллагена проявляется изменение экзогенной плотности и толщины рубцовых изменений (рис. 4, 5). Реструктуризация дермы приводит к повышению упругости и эластич-

Рис. 4. Ультразвуковая картина изменения тканей после курса процедур на Er:YAG (2936 нм) и насадке SMA (6 мм)



А – до процедуры. На левом скане – деформация внутреннего контура, увеличение толщины тканей дермы, изменение более глубоких структур. Эхоструктура неоднородная – участки гипо- (темные) и гипер- (яркие) эхогенные. Преобладание гиперэхогенных участков, что связано с незавершенными процессами воспаления, измененной микроциркуляции, началом формирования коллагеновых структур.

Рис. 5. Ультразвуковая картина изменения тканей после курса процедур на Er:YAG (2936 нм) и насадке SMA (6 мм)



А – до процедуры. Наружный край рубца значительно деформирован. При этом хорошо видно увеличение толщины тканей за счет фиброзных тканей. Признаки фиброза – гиперэхогенная структура на уровне не только дермы, но и подлежащих тканей, достаточно однородная внутренняя структура рубца, хорошее отграничение от рядом прилегающих тканей. Б – после 5 процедур с интервалом 1 месяц Er:YAG+SMA. На правом скане тот же рубец через 6 месяцев. Наружный край без значительных признаков деформации. Изменение эхогенности ткани в сторону гипозгенности, сохраняются гиперэхогенные зоны, но их значительно меньше.

ности кожи, уменьшению выраженности рельефа рубцовой ткани, площади и плотности рубцовой ткани. Эффект от процедуры имеет накопительный характер и нарастает в течение 3–6 месяцев, что связано со сроками созревания коллагена и эластина [12, 14].

В качестве критериев оценки выбраны динамика изменения рубцовой ткани и оценка отсроченного результата. Все пациенты до начала лечения подписали добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию данных. В ходе лечения проводили фотографирование пациентов с использованием фотоаппарата Samsung Galaxy EK-GC110 в стандартных проекциях положения пациента

относительно фотокамеры, условия (угол освещения). Снимки в проекциях: анфас, профиль, 3/4 справа и слева. Динамика изменений оценивалась по фотографиям и результатам УЗ-изменений. УЗ-сканирование проводилось при помощи цифровой системы ультразвуковой визуализации Skinscanner DUB («Taberna pro medicum GmbH», Германия) с линейным датчиком (аппликатором) 22 МГц, степень выраженности изменений и остроту процесса оценивали по дерматологическому индексу шкалы симптомов (ДИШС), который вычисляется как сумма рассчитанной в баллах выраженности следующих симптомов заболевания: цвет, размер, микро-

льеф, зуд, болезненность, вовлечение подлежащих тканей, телеангиэктазии, тест на растяжение. Степень выраженности симптомов в баллах: 0 – отсутствие; 1 – незначительная выраженность; 2 – слабо выражены; 3 – сильно выражены.

Наряду с данными индексами определяли дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), который является субъективным индексом оценки степени негативного влияния рубцовых изменений на различные аспекты жизни больного, характеризующие в целом качество его жизни. ДИКЖ позволяет определять уровень отрицательного влияния процесса на различные стороны жизнедеятельности (быт, учеба, работа, интимные отношения) и используется для оценки тяжести состояния больного в динамике как критерий эффективности проводимой терапии. Подсчет ДИКЖ производится простым суммированием баллов. Максимальное значение индекса – 30 баллов, минимальное – 0. Чем больше баллов, тем большее влияние оказывает заболевание на качество жизни [8].

Период наблюдения составил от 3 до 7 месяцев. Пациентам было проведено от 2 до 6 лазерных процедур на лице и теле с интервалом 1 месяц (3 пациентам проведено 2 процедуры; 10 – 3; 24 пациентам – 4 процедуры; 40 – 5; 35 пациентам – 6 процедур). За сутки до процедуры пациентам не рекомендовалось наносить никаких наружных средств. Перед процедурой кожа в области воздействия обрабатывалась 0,5%-ным водным раствором хлоргексидина, просушивалась, аппликационная анестезия не применялась из-за отсутствия болевых ощущений во время проведения. Процедуры выполнялись с использованием излучателя Er:YAG (2936 нм), оснащенного модулем SMA (6 мм).

Параметры лазерного излучения:

- плотность энергии в области гипертрофической части рубцов – 3,5 Дж/см², нормотрофической – 2,21 Дж/см²;
- частота – 3 Гц, наложение пятен при обработке рубцов по типу олимпийских колец.

Оценка клинического состояния кожи осуществлялась до процедуры

и через месяц после последней процедуры. Оценка результатов лечения пациентами по шкале ДИШС проводилась через 3 месяца после последней процедуры.

Сразу после процедуры в обработанной зоне наблюдались разлитая эритема, слабовыраженная отечность кожи. Пациенты отмечали умеренное жжение во время процедуры и после, длившееся примерно 30–60 минут. В течение первых суток покраснение и отечность кожи постепенно регрессировали. К началу вторых суток на лице появлялась тонкая полупрозрачная светло-коричневая пленка. На 3–4-е сутки наблюдалось средне- и крупнопластинчатое шелушение различной степени выраженности, после чего восстановительный период завершился. В среднем период восстановления составил от 4 до 6 дней.

Результаты

Для проведения процедур использовался излучатель Er:YAG (2936 нм), насадка SMA (6 мм). Осложнений во время и после проведения процедур не было. Исследование динамики регресса клинических симптомов постожоговых рубцов предусматривало оценку степени выраженности западения ткани, размера, микрорельефа, цвета, тест на «растяжение», определение наличия телеангиэктазий, вовлечение в процесс подлежащих тканей, наличие и степень выраженности субъективных признаков (зуд, болезненность), которые в совокупности являлись составляющими ДИШС. После применения методики у пациентов отмечалась выраженная положительная дина-

мика всех клинических симптомов, в частности западение ткани, которое уменьшилось более чем на 79%, размер очагов уменьшился в среднем на 76%, микрорельеф улучшился на 83%, цвет выровнялся и приблизился к нормальной окраске, тест на «растяжение» был положительным у 88% пациентов, число телеангиэктазий значительно уменьшилось (на 82%), зуд и болезненность отсутствовали.

В исходном состоянии суммарный ДИШС составил 16,7 балла (Q1=15,9; Q3=18,7). После применения комбинированного метода суммарное значение ДИШС снизилось на 78,1% и составило 3,8 балла (Q1=2,5; Q3 5,0; $p < 0,01$).

При обращении в клинику все пациенты имели определенные проблемы в личной жизни, выборе одежды, повседневном функционировании, т.е. их качество жизни было значительно снижено. Как правило, пациенты стеснялись своего внешнего вида из-за косметической непривлекательности рубцов, во многом ограничивая себя. После проведенного лечения у пациентов с постожоговыми рубцами улучшилось общее состояние (физическое, психоэмоциональное) при лучшем восприятии своей внешности, что положительно отразилось на качестве их жизни: улучшились общение, личная жизнь и повседневная деятельность (см. таблицу).

УЗ-сканирование проводилось при помощи цифровой системы УЗ-визуализации Skinscanner DUB («Taberna pro medicum GmbH», Германия) линейным датчиком (аппликатором) 22 МГц, позволило

визуализировать эпидермис и дерму. Акустическую плотность эпидермиса и дермы измеряли в области расположения рубца до процедуры и через месяц после последней процедуры (рис. 4, 5), после 4 процедур с интервалом 1 месяц – Er:YAG+SMA. На правом скане тот же рубец через 5 месяцев. Хорошо видна деформация наружного контура, при этом толщина тканей в области рубца одинакова с окружающей дермой. Средняя эхогенность в зоне рубца. Изменения в подлежащих тканях выражены слабо. Изменения, связанные с процессом коллагенеза, изменением микроциркуляции в зоне рубца, завершены. Более физиологическая картина изменения тканей.

С учетом ряда позиций Ванкуверской шкалы, а также данных высокочастотного УЗ-сканирования были сформулированы следующие критерии эффективности терапии:

- отличный результат – снижение акустической плотности рубцовой ткани на 80% и более;
- хороший результат – снижение акустической плотности рубцовой ткани на 50–80%;
- удовлетворительный результат – снижение акустической плотности рубцовой ткани на 25–50%;
- без эффекта – отсутствие динамики клинических и функционально-морфологических показателей рубцов.

До эстетической коррекции распределение эхо-сигналов в дерме было равномерным, дифференциация на слои отсутствовала. Отмечено повышение эхогенности дермы (соединительная ткань). Контур поверхности эпидер-

Таблица Анализ показателей ДИЖК (в баллах) до и после лечения постожоговых рубцов

Параметры, составляющие ДИЖК	До лечения	После лечения
Отдых	1,55±0,03	0,5±0,06*
Занятия физической культурой	2,04±0,07	0,45±0,02*
Учебный (рабочий) процесс	1,21±0,04	0,38±0,02*
Неприятные ощущения в области рубца	1,9±0,10	0,30±0,04*
Самооценка, в т.ч. неуверенность в себе	1,23±0,10	0,25±0,05*
Каждодневная работа по хозяйству	1,20±0,07	0,64±0,03*
Вопрос выбора одежды	1,84±0,05	0,38±0,04*
Коммуникативная сфера	1,97±0,10	0,37±0,06*
Личные (семейные) отношения	1,23±0,02	0,50±0,05*
Ежедневный распорядок дня	1,26±0,07	0,55±0,05*
Общее значение ДИЖК	15,43±0,65	4,33±0,55
Редукция ДИЖК		75%

* $p < 0,05$ при сравнении с исходными (до терапии) показателями.

Рис. 6. Пациентка С. 16 лет: до лечения (А), после 3 процедур (Б)



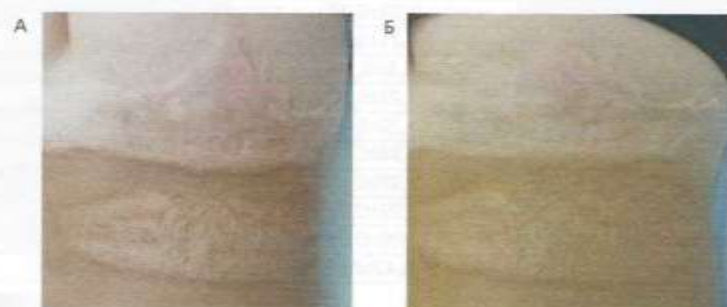
Рис. 7. Пациент С. 25 лет: до лечения (А), после 2 процедур (Б)



Рис. 8. Пациент А. 17 лет: до лечения (А), после 4 процедур (Б)



Рис. 9. Пациент П. 44 лет: до лечения (А), после 6 процедур (Б)



миса визуализировался как неровный, местами прерывистый. Отграничение эпидермиса от дермы было достаточно четким. Распределение эхо-сигналов в дерме было неравномерным, дифференциация на слои отсутствовала. Наблюдалось повышение эхогенности дермы (соединительная ткань). Отграничение дермы от подкожной жировой клетчатки было достаточно четким. После применения лазерного метода наиболее информативными в данном исследовании были показатель акустической плотности рубца и окружающих тканей и динамика уменьшения линейных размеров и объема рубца в процессе лечения. В ходе коррекции рубцов наблюдалось значительное снижение акустической плотности рубцовой ткани. Толщина дермы в месте расположения рубцов после лечения увеличилась. Контур поверхности эпидермиса становился достаточно ровным. Отграничение эпидермиса от дермы было четким. Распределение эхо-сигналов в дерме равномерное, дифференциация на слои отсутствовала. Толщина дермы увеличилась. Отмечено снижение эхогенности дермы (с 13 до 7), что может свидетельствовать о частичном рассасывании рубца. Отграничение дермы от подкожной жировой клетчатки было достаточно четким.

Все пациенты заметили положительные изменения со стороны рубцовой ткани в виде оптимизации рельефа рубца, сглаживания контуров рубцовой ткани, размягчения, улучшения цвета кожи в области рубца (рис. 6–13).

Обсуждение

Таким образом, в результате анализа литературных данных можно сделать вывод об ограниченных возможностях и низкой эффективности лечения постожоговых рубцов методами наружной терапии, нет стандартных схем, сроков и длительности коррекции рубцов у таких пациентов. Не разработаны схемы лечения постожоговых рубцов лазерными аппаратами с учетом клинической картины и сроков. Выбирая выжидательную тактику, порой усугубляем психоэмоциональное состояние пациентов из-за внешнего вида, в некоторых случаях запускаем про-

цесс до формирования грубых структур и инвалидизации пациентов. Все эти вопросы требуют решения, что послужило основанием для проведения данного исследования. После проведенного нами исследования мы получили в 76% случаев хороший результат и сделали вывод о высокой эффективности лечения постожоговых рубцов с применением Er:YAG лазера (2936 нм), оснащенного модулем SMA (5 мм). Для выбора оптимальной схемы лечения постожоговых рубцов требуется сравнение эффективности с другими лазерными методами, и это будет отдельной темой для изучения и новой статьи.

Выводы

По результатам проведенных процедур 112 пациентов в возрасте 16–50 лет с постожоговыми рубцами, применение Er:YAG лазера (2936 нм), оснащенного модулем SMA (6 мм), можно уверенно оценивать как эффективный и безопасный метод воздействия. Данные проведенного исследования подтверждают существенные изменения со стороны рубцовой ткани, которые характеризуют процессы разрушения патологической рубцовой ткани и синтеза коллагена, запускаемые в результате воздействия, исходя из УЗ-исследования. Преимущества представленного метода заключаются в том, что он не является фракционным или термическим. Поэтому исключается риск ухудшения состояния рубца за счет процессов фибрирования после проведения процедуры. Механическое травмирование тканей в отсутствие контакта микроразрушения с окружающей средой инициирует рост новых клеток и процессы реструктуризации дермального слоя при полном отсутствии риска формирования коллагена рубцового типа, что отчетливо видно по результатам УЗИ на аппарате Skinscanner DUB («Taberna pro medicum GmbH», Германия) с линейным датчиком (аппликатором) 22 МГц.

Применение Er:YAG-лазера с модулем SMA для коррекции постожоговых рубцов позволяет расширять возможности улучшения внешнего вида рубца с минимальными рисками формиро-

Рис. 10. Пациент П. 32 лет: до лечения (А), после 6 процедур (Б)

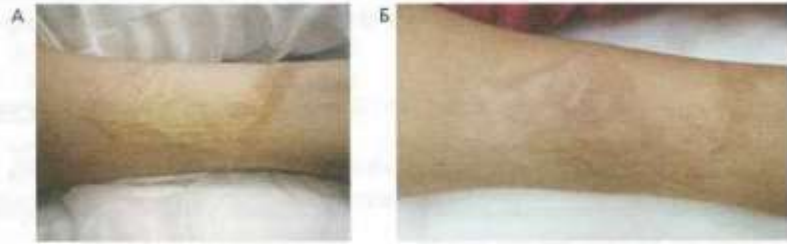


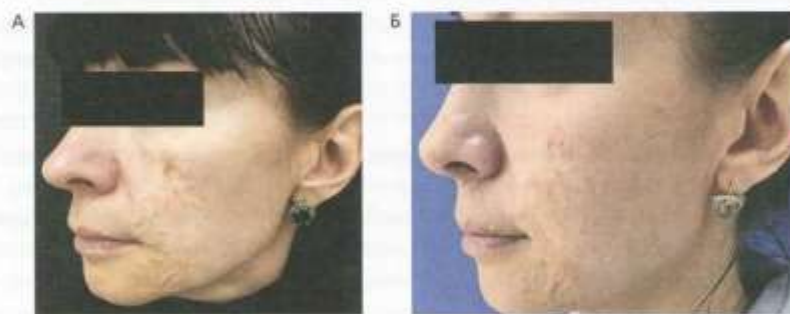
Рис. 11. Пациентка К. 29 лет: до лечения (А), после 4 процедур (Б)



Рис. 12. Пациентка Щ. 30 лет: до лечения (А), после 2 процедур (Б)



Рис. 13. Пациентка М. 50 лет: до лечения (А), после 5 процедур (Б)



вания дополнительной гиперпигментации и стимуляции роста рубцовой ткани. Отмечено значительное улучшение качества жизни пациентов, что подтверждается улучшением кли-

нической картины и сопровождается редукцией ДИШС на 78,1%, улучшением ДИКЖ на 75%. При объективной оценке эстетического результата 76% пациентов оценили терапевтиче-

ский эффект как «хороший результат». Доказаны безопасность и короткий реабилитационный период, что повысило приверженность пациентов про-

водимой терапии. Побочных эффектов при лазерном лечении методом Er:YAG (2936 нм) с насадкой SMA (6 мм) не выявлено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Volkova N.V., Valamina I.E., Shvidun D.V. Facial rejuvenation using Er:YAG laser equipped with a spatially modulated ablation module: A clinical, ultrasound, and histological evaluation. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Jul 26. Doi: 10.1111/jocd.13083. Online ahead of print.
- Haberal M., Sakallioglu A.A., Karakayali H. Fluid management in major burn injuries. *Ind J Plastic Surg.* 2010;43:529–36. Doi: 10.4103/0970-0358.70715.
- Азолов В.В., Жегалов В.А., Дмитриев Г.И. Реабилитация больных с ожогами и их последствиями. Межрегиональная научно-практическая конференция Краснодарского ожогового центра. Краснодар, 1993. С. 43–5. [Azolov V.V., Zhegalov V.A., Dmitriev G.I. Rehabilitation of patients with burns and their consequences. Interregional Scientific and Practical Conference of the Krasnodar Burn Center. Krasnodar, 1993. P. 43–5. (In Russ.)].
- Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю., Гамзельева О.Ю. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов. *Фундаментальные исследования.* 2014;3–2:301–8. [Voronkov A.V., Stepanova E.F., Zhidkova Yu.Yu., Gamzeleva O.Yu. Modern approaches to pharmacological correction of pathological scars. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014;3–2:301–8.
- Шлишко И.Л., Петрова Г.А., Гаранина О.Е. и др. Влияние локальной кортикостероидной терапии и такролимуса на морфофункциональные показатели кожи различных фототипов. *Фармакотерапия в дерматологии.* 2012;6:75–81. [Shlivko I.L., Petrova G.A., Garanina O.E., et al. Influence of local corticosteroid therapy and tacrolimus on morphological and functional parameters of the skin of various phototypes. *Farmakoterapiya v dermatovenerologii.* 2012;6:75–81.
- Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М., Малаховский В.Н. Лучевая терапия. Учебник для вузов. Т. 2. М., 2012. 208 с. [Trufanov G.E., Asaturyan M.A., Zharinov G.M., Malakhovskiy V.N. Radiation therapy. Textbook for universities. Volume 2. M., 2012. 208 p. (In Russ.)].
- Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб., 2007. 155 с. [Ozerskaya O.S. Skin scars and their dermatocosmetological correction. SPb., 2007. 155 p. (In Russ.)].
- Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М., 2004. 165 с. [Adaskevich V.P. Diagnostic indices in dermatology. M., 2004. 165 p. (In Russ.)].
- Willows B.M., Ilyas M., Sharma A. Laser in the management of burn scars. *Burns.* 2017;43:1379–89. Doi: 10.1016/j.burns.2017.07.001.
- Пономаренко Г.Н., Спокойный Л.Б., Ключарева С.В. Высокоинтенсивные лазерные технологии в дерматокосметологии. СПб., 2012. 208 с. [Ponomarenko G.N., Calm L.B., Klyuchareva S.V. High-intensity laser technologies in dermatocosmetology. SPb., 2012. 208 p. (In Russ.)].
- Khetarpal S., Kaw U., Dover J.S., Arndt K.A. Laser advances in the treatment of burn and traumatic scars. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36(4):185–91. doi: 10.12788/j.sder.2017.030.
- Пикиреня И.И., Хомченко В.В. Высокоинтенсивные лазеры в медицине. Монография. Минск, 2017. 188 с. [Pikirenya I.I., Khomchenko V.V. High-intensity lasers in medicine. Monograph. Minsk, 2017. 188 p. (In Russ.)].
- Brusselselaers N., Monstrey S., Vogelaers D., et al. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care.* 2010;14(5):R188. Doi: 10.1186/cc9300.
- Volkova N.V., Glazkova L.K., Khomchenko V.V., Sadick N.S. Novel method for facial rejuvenation using Er:YAG laser equipped with a spatially modulated ablation module: an open prospective uncontrolled cohort study. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;19(1):25–9. Doi: 10.1080/14764172.2016.1247964.
- Akaishi S., Ogawa R., Koike S. Laser therapy for scars: scar treatment using long pulse Nd:YAG laser. *Papers.* 2009; 35:46–52.
- Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Физиотерапия в дерматологии. М., 2016. 304 с. [Kruglova L.S., Kotenko K.V., Korchazhkina N.B., Turbovskaya S.N. Physiotherapy in dermatology. M., 2016. 304 p. (In Russ.)].
- Alexiades-Armenakas M.R., Dover J.S., Arndt K.A. Fractional laser skin resurfacing. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(11):1274–87.
- SidAhmed-Mezi M., Billon R., Rem K., et al. Clinical benefit of using a multifractional Er:YAG laser combined with a spatially modulated ablative (SMA) module for the treatment of striae distensae: A prospective pilot study in 20 patients. *Lasers Surg Med.* 2019;51(3):230–38. Doi: 10.1002/lsm.23042.

Поступила / Received: 25.10.2021

Принята в печать / Accepted: 08.12.2021

Автор для связи: Валерия Васильевна Бондаренко, врач-дерматовенеролог, главный врач АО «Клиника лазерной косметологии Линлайн», Москва, Россия; bondarenko@linline.ru

Corresponding author: Valeria V. Bondarenko, Dermatovenerologist, Chief Physician of Clinic of Laser Cosmetology «Linline», Moscow, Russia; bondarenko@linline.ru

ORCID:

В.В. Бондаренко, <https://orcid/0000-0003-0177-3673>

Д.В. Швидун, <https://orcid/0000-0003-3146-4302>

Е.А. Батинкина, <https://orcid/0000-0001-7235-0032>

© А.А. Колодий, Н.В. Грязева, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.83-86>

Изучение экспрессии генов *HBD-2* и *TLR2* в коже у пациентов с акне на фоне комбинированного лечения

А.А. Колодий¹, Н.В. Грязева²

¹ Клиника «Чайка», Москва, Россия

² Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

Evaluation of the *HBD-2* and *TLR2* gene expression in the skin of acne patients during combined treatment

A.A. Kolodiy¹, N.V. Gryazeva²

¹ "Chaika" Clinic, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Обоснование. В развитии акне большое значение имеют не только такие факторы риска, как андрогенная стимуляция, фолликулярный гиперкератоз, воспаление и активизация *Cutibacterium acnes*, но и активация врожденного и адаптивного иммунитета. Важная роль иммуногенеза акне принадлежит интерлейкину-1 и ряду других цитокинов, однако в источниках указывается ряд противоречивых данных об особенностях иммунной системы в процессе развития различных клинических форм акне.

Цель исследования: изучить экспрессию генов *HBD-2* и *TLR2* в коже пациентов с акне до лечения и оценить влияние комбинированного применения низких доз изотретиноина и фототерапии широкополосным светом с длиной волны 440–950 нм по сравнению с терапией стандартными дозами изотретиноина на экспрессию данных генов.

Методы. Под наблюдением в амбулаторных условиях находились 78 пациентов с диагнозом «акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести». Методом простой рандомизации 78 пациентов были распределены в 2 группы в зависимости от метода терапии. Эти 2 группы были разделены на 2 возрастные подгруппы: 12–24 года (подгруппы A1 и A2) и 25–45 лет (B1 и B2). В исследовании изучали уровни экспрессии генов *TLR2* и *HBD-2* в коже больных акне до лечения и после, анализировали полученные результаты.

Результаты. У пациентов, страдающих акне, наблюдаются снижение экспрессии в коже *HBD-2*, повышение уровня *TLR2* и нормализация данных показателей после лечения, что говорит об их важной роли в патогенезе данного заболевания.

Заключение. Таким образом, экспрессия дефенсина *HBD-2* и распознающего рецептора *TLR2* в коже играет важную роль в патогенезе акне.

Ключевые слова: акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести, дефенсин *HBD-2*, распознающий рецептор *TLR2*, комбинированное применение низких доз изотретиноина и фототерапии широкополосным светом с длиной волны 440–950 нм

Для цитирования: Колодий А.А., Грязева Н.В. Изучение экспрессии генов *HBD-2* и *TLR2* в коже у пациентов с акне на фоне комбинированного лечения. Фарматека. 2021;28(14):83–86. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.83-86

Background. Not only risk factors such as androgenic stimulation, follicular hyperkeratosis, inflammation and activation of *Cutibacterium acnes*, but also the activation of innate and adaptive immunity are of great importance in the development of acne. An important role in the immunogenesis of acne belongs to interleukin-1 and a number of other cytokines; however, the literature sources indicate a number of conflicting data on the characteristics of the immune system during the development of various clinical forms of acne.

Objective. Evaluation of the *HBD-2* and *TLR2* gene expression in the skin of patients with acne before treatment and assessment of the effect of the combined use of low doses of isotretinoin and phototherapy with broadband light with a wavelength of 440–950 nm on the expression of these genes compared with therapy with standard doses of isotretinoin.

Methods. 78 patients diagnosed with moderate papulopustular acne were followed-up in outpatient settings. By the method of simple randomization, 78 patients were divided into 2 groups depending on the method of therapy. These 2 groups were divided into 2 age subgroups: 12–24 years old (subgroups A1 and A2) and 25–45 years old (B1 and B2). The study evaluated the expression levels of the *TLR2* and *HBD-2* genes in the skin of acne patients before and after treatment and analyzed the results.

Results. Decrease in the *HBD-2* expression in the skin, an increase in the *TLR2* level and the normalization of these parameters after treatment in patients with acne indicate their important role in the pathogenesis of this disease.

Conclusion. Thus, the expression of defensin *HBD-2* and *TLR2* recognition receptor in the skin plays an important role in the pathogenesis of acne.

Keywords: moderate papulopustular acne, defensin *HBD-2*, *TLR2* recognition receptor, combined use of low doses of isotretinoin and phototherapy with broadband light with a wavelength of 440–950 nm

For citations: Kolodiy A.A., Gryazeva N.V. Evaluation of the *HBD-2* and *TLR2* gene expression in the skin of acne patients during combined treatment. *Farmateca*. 2021;28(14):83–86. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.83-86

Обоснование

Акне является самым распространенным хроническим заболеванием кожи, которым страдают около 80–90% населения второго и третьего десятилетий жизни с пиком заболеваемости в пубертатном возрасте. На долю тяжелых форм приходится до 5–14% случаев в общей заболеваемости акне [1, 2].

Варианты тяжелого течения данного заболевания очень часто сопровождаются возникновением рубцовых кожных изменений. Это служит причиной возникновения психоэмоциональных нарушений и обуславливает снижение качества жизни даже в случае наличия легкой и средней степени тяжести заболевания [2–4].

Пик заболеваемости акне, как правило, приходится на возраст 15–16 лет. Наиболее часто акне появляется в возрасте от 12 до 24 лет, после 25 лет с этой проблемой могут столкнуться 8–10% людей, со снижением числа случаев после 35 лет до 3%. У лиц мужского пола болезнь носит более тяжелый и распространенный характер, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями [5]. Также на развитие и течение дерматоза сильно влияют генетическая предрасположенность, тип и цвет кожи, национальные особенности. Отмечено, что клинически выраженными угрями страдают 35% подростков старшего возраста мужского пола и 23% женского пола [6].

В развитии акне большое значение имеют не только такие факторы риска, как андрогенная стимуляция, фолликулярный гиперкератоз, воспаление и активизация *S. acnes*, но и активация врожденного и адаптивного иммунитета [7]. Важная роль иммуногенеза акне принадлежит интерлейкину-1 (ИЛ-1) и ряду других цитокинов, однако в источниках указывается ряд противоречивых данных об особенностях иммунной системы в процессе развития различных клинических форм акне [3].

Цель исследования: изучить экспрессию генов *HBD-2* и *TLR2* в коже пациентов с акне до лечения и оценить влияние комбинированного применения низких доз изотретиноина и фототерапии широкополосным светом с длиной волны 440–950 нм по сравнению с терапией стандартными дозами изотретиноина на экспрессию данных генов.

Методы

Под наблюдением в амбулаторных условиях находились 78 пациентов с диагнозом «акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести». Методом простой рандомизации 78 пациентов были распределены в 2 группы в зависимости от метода терапии. Эти 2 группы были разделены на 2 возрастные подгруппы: 12–24 (подгруппы A1 и A2) и 25–45 лет (B1 и B2). Во всех возрастных подгруппах преобладали пациенты женского пола – A1 – 13 (65%), A2 – 12 (57%), B1 – 13 (72%), B2 – 13 (68%). Мужская популяция была представлена в подгруппе A1 – 9 (45%) пациентов, A2 – 12 (43%), B1 – 5 (28%), B2 – 6 (32%). Средняя длительность заболевания составила 3,1 и 3,2 года в подгруппах A1 и A2 и 5,8 и 5,7 года в подгруппах B1 и B2 соответственно. В исследовании изучали уровни экспрессии генов *TLR2* и *HBD-2* в коже больных акне до и после лечения, анализировали полученные результаты.

Критерии включения в исследование: возраст старше 12 лет, фототип кожи I–III по классификации Фитцпатрика, пациенты с диагнозом «акне, папуло-пустулезная форма средней степени тяжести» (до 10 воспалительных элементов на одной зоне лица), длительность заболевания более года, высокая готовность следовать предписаниям врача.

Критерии невключения в исследование: по каким-то причинам невозможность или отсутствие добровольного согласия пациента подписать информированное согласие, необходимое для участия в исследовании, невозможность выполнения требований исследования, участие пациента в других исследованиях, пациенты с сопутствующими декомпенсированными заболеваниями, которые могут влиять на течение акне и препятствовать проведению исследования: органические патологии центральной нервной системы (инсульт), хроническая сердечная недостаточность, гинекологические заболевания (СПКЯ), заболевания свертываемости крови, пациенты с острой хронической почечной или печеночной недостаточностью, тиреотоксикоз, сахарный диабет в стадии декомпенсации, заболевания органов дыхания, сопровождающиеся выраженной гипоксией; злока-

чественные новообразования, психические расстройства и диагностированные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые воспалительные заболевания, любое предыдущее лечение лазерными или световыми устройствами, диагностированные фотодерматозы или светочувствительность, прием фотосенсибилизирующих лекарств, весенне-летний период, склонность к пигментации у пациента, беременность и период лактации, женщины репродуктивного возраста, планирующие беременность, пациенты, применявшие любую наружную противовоспалительную терапию в течение 4 недель до даты включения в исследование, пациенты, применявшие любую системную противовоспалительную, антибиотикотерапию, изотретиноин в течение предшествующих 3 месяцев до даты включения в исследование.

Критерии преждевременного завершения исследования: выявление в процессе исследования патологий, побочных эффектов, которые могут влиять на результаты исследования или требуют прерывания курса терапии, несоблюдение режима приема препаратов, кратности процедур, нарушение режима контрацепции для женщин репродуктивного возраста или наступление беременности.

Набор пациентов для исследования выполнялся на базе Клиники «Чайка», Москва, в дерматовенерологическом отделении в процессе амбулаторного приема в течение 2018–2020 гг.

Первая группа состояла из 38 пациентов с диагнозом «акне средней степени тяжести». Данная группа подразделялась на 2 возрастных подгруппы: A – 12–24 года (n=20), B – 25–45 лет (n=20). В обеих возрастных подгруппах преобладали пациенты женского пола: A – 13 (65%), B – 13 (72%). Мужская популяция была представлена в подгруппе A 9 (45%) пациентами, в подгруппе B – 5 (28%). Все пациенты 1-й группы получали монотерапию в виде ежедневного системного приема изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на кг массы тела в течение шести месяцев.

Вторая группа состояла из 40 пациентов, также разделенных на 2 возрастные подгруппы: A – 12–24 года (n=21), B – 25–45 лет (n=19). Во всех возрастных

подгруппах преобладали пациенты женского пола: А – 12 (57%), В – 13 (68%). Мужская популяция представлена в подгруппе А – 12 (43%), В – 6 (32%). Данная группа получала комбинированную терапию изотретиноином в дозе 0,1–0,3 мг/кг массы тела в сутки в течение 6 месяцев в сочетании с фотолечением широкополосным некогерентным светом (длина волны – 440–950 нм) 1 раз в 2 недели курсом 4–6 процедур.

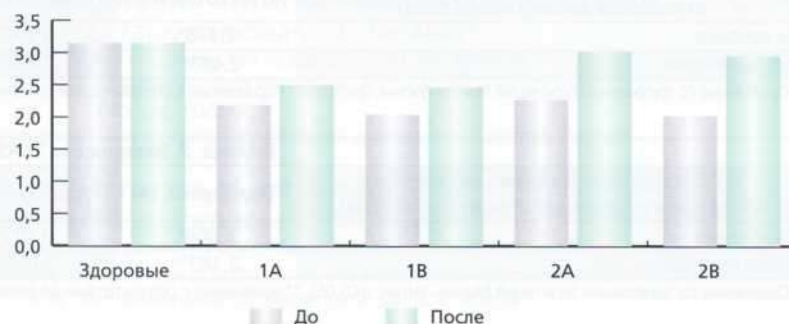
Пациенты всех групп использовали солнцезащитные средства с SPF-50, специализированную дерматологическую косметику на протяжении всего периода исследования.

При первичном осмотре у пациентов клинически выявлялась эритема розового цвета разной степени выраженности, на фоне которой наблюдались открытые и закрытые комедоны преимущественно в Т-зоне лица, а также папуло-пустулезные высыпания в области лба, щек, подбородка. Кроме данных основных жалоб пациенты также отмечали повышенную жирность кожи, расширенные поры.

В исследовании изучали уровни экспрессии генов *TLR2* и *HBD-2* в коже больных акне до лечения и после. Выделение РНК из клинического материала проводили при помощи комплекта реагентов «РИБО-Сорб». Последовательность праймеров TLR подбирали с помощью программы VECTOR NTI 8.0, анализируя последовательность интересующих генов, полученную из электронной базы данных GENBANK. Реакцию полимеразной цепной реакции в реальном времени проводили в приборе АНК-32 (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия). Уровень экспрессии исследуемого гена проводился относительно экспрессии гена β -актина, для чего использовали Набор реактивов для обнаружения и определения КДНК β -актина человека (Синтол, Россия). Все действия по постановке реакции проводились согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Для анализа и оформления статистических данных полученного материала использовался персональный компьютер с применением программы Statistica 6.0. В результате проведенных исследований получены различные показатели, определившие случайные явления рассмо-

Рис. 1. Уровень экспрессии *HBD-2* гена в коже у пациентов с акне до и после лечения



транных аспектов изучаемых вопросов. Однако выявлено, что независимые явления могут иметь повторения в массе, что определяет неслучайную закономерность. При этом нивелируются единичные отклонения и становится закономерным средний результат при многократном повторении массовых случайностей, что лежит в основе применения статистики. Среднее арифметическое значение совокупности параметров для отдельного признака в выборке вычислялось по формуле $m = (x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n) / n$, где: x – значение параметра; n – число наблюдений в выборке. Вычислялась среднеквадратическая ошибка S и доверительный интервал L среднего арифметического значения параметра по формулам: $S = I(n) \cdot x_a$; $L = R(n, p) \cdot x_a$, где $a = (x_1 - x_2)$ – амплитуда разброса всей выборки по наблюдаемым значениям параметра; x_1, x_2 – максимальное и минимальное значения параметра в выборке соответственно; $I(n)$ и $R(n, p)$ – коэффициенты, определяющие среднеквадратичные ошибки и доверительный интервал согласно числу наблюдений « n » и уровню достоверности « p ». В данной работе основные вычисления проводились при p , равной 0,05. Для рассчитанного доверительного интервала высчитывались границы минимальных и максимальных значений среднеарифметического показателя по формуле: $m = M - L$; $M = M + L$, где « m » – минимальное значение, « M » – максимальное значение. Использовался критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона.

Результаты

При изучении уровня экспрессии гена β -дефензина (*HBD-2*) в коже с акне до

лечения у пациентов подгрупп 1А и 1В отмечалось достоверно значимое снижение его до 2,178 и 2,036 ($p < 0,05$) по сравнению с показателями здоровых людей (3,146). Единицы измерений при определении уровней экспрессии гена выражены в логарифме отношения числа копий к 1 млн копий гена актина. У пациентов подгрупп 2А и 2В уровень экспрессии гена *HBD-2* в коже составил 2,267 и 2,018 и также достоверно отличался от значений, полученных в группе здоровых лиц (3,146). У больных подгрупп 1А и 1В после лечения, включившего стандартные дозы изотретиноина (0,5–0,7 мг на кг массы/сут)+базисная терапия, увеличение уровня экспрессии гена β -дефензина *HBD-2* в коже по сравнению с результатами до лечения было недостоверным (2,483 и 2,456, соответственно; $p < 0,05$). После лечения, включившего низкие дозы изотретиноина (0,1–0,3 мг на кг массы/сут)+некогерентный свет (длина волны 440–950 нм)+базисная терапия, у пациентов подгрупп 2А и 2В выявлялись достоверно значимое увеличение экспрессии гена *HBD-2*: до 3,014 у пациентов из группы 2А и 2,948 – у пациентов группы 2В по сравнению с результатами до лечения ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 1).

При определении уровня экспрессии гена толл-подобного рецептора второго типа (*TLR2*) в очагах при акне до лечения достоверно значимые различия были отмечены у пациентов подгрупп 1А и 1В, а также подгрупп 2А и 2В: уровень экспрессии составил в подгруппах 1А и 1В 3,968 и 4,012 соответственно, в подгруппах 2А и 2В – 4,001 и 4,231 соответственно против 3,251 в группе здоровых лиц (критерий Манна–

Таблица 1. Экспрессия HBD-2 в коже у пациентов с акне до и после терапии

HBD-2 ген (степень десятичного логарифма отношения к числу копий гена)	Подгруппа 1А	Подгруппа 1В	Подгруппа 2А	Подгруппа 1В
До лечения	2,178*	2,036*	2,267*	2,018*
После лечения	2,483**	2,456**	3,014**	2,948**

* Сравнение со здоровыми (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$); ** сравнение с результатами до лечения (критерий Вилкоксона; $p < 0,05$).

Таблица 2. Экспрессия TLR2 в коже у пациентов с акне до и после терапии

TLR2 рецепторы (степень десятичного логарифма отношения к числу копий гена)	Подгруппа 1А	Подгруппа 1В	Подгруппа 2А	Подгруппа 1В
До лечения	3,968*	4,012*	4,001*	4,231*
После лечения	3,183**	3,075**	3,196**	3,005**

* Сравнение со здоровыми (критерий Манна-Уитни; $p < 0,05$), ** сравнение с результатами до лечения (критерий Вилкоксона; $p < 0,05$).

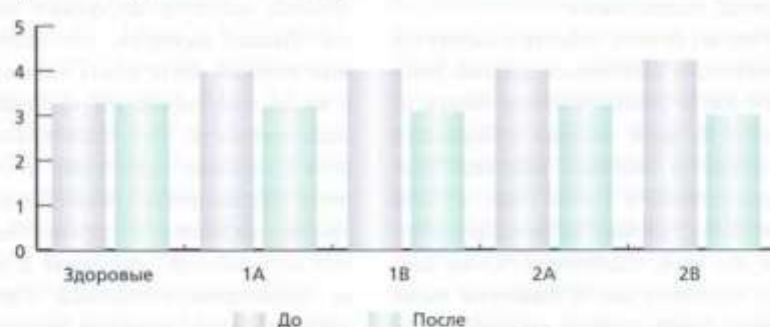
Уитни; $p < 0,05$). Единицы измерений при определении уровней экспрессии гена выражены в логарифме отношения числа копий к 1 млн копий гена актина.

После комплексного лечения, включившего стандартные дозы изотретиноина (0,5–0,7 мг на кг массы/сут) + базисная терапия, у пациентов подгрупп 1А и 1В наблюдалось достоверное снижение экспрессии гена *TLR2* в коже до 3,183 и 3,075 соответственно по сравнению с результатами до лечения (критерий Вилкоксона; $p < 0,05$) и статистически значимо не отличалось от показателя в группе здоровых лиц. У пациентов подгрупп 2А и 2В также отмечалось достоверное снижение уровня экспрессии TLR2 рецепторов до 3,196 и 3,005 соответственно по сравнению с результатами до лечения (критерий Вилкоксона; $p < 0,05$) (табл. 2, рис. 2).

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод: дефенсин HBD-2 играет важ-

Рис. 2. Уровень экспрессии TLR2 в коже у пациентов с акне до и после лечения



ную роль в патогенезе акне, т.к. у пациентов с акне зарегистрировано значительное снижение его уровня по сравнению с таковым у здоровых людей и нормализация на фоне лечения, особенно у пациентов, получавших низкие дозы изотретиноина (0,1–0,3 мг на кг массы/сут)+некогерентный свет (длина волны 440–950 нм)+базисная терапия. Гиперэкспрессия распознающего рецептора TLR2 также игра-

ет немаловажную роль в развитии патологического процесса при акне; у пациентов с акне данный показатель до лечения был повышен и отмечено выраженное его снижение после курса лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bowe W., Kober M. Therapeutic update: acne. *J. Drugs Dermatol.* 2014;13(3):235–38.
- Danby F.W. Ductal hypoxia in acne: is it the missing link between comedogenesis and inflammation. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):948–49. Doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.029.
- Harvey A., Huynh T.T. Inflammation and acne: putting the pieces together. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(4):459–63.
- Lwin S.M., Kimber I., McFadden J.P. Acne, quorum sensing and danger. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(2):162–67. Doi: 10.1111/ced.12252.
- Lynde C. Tan J., Andriessen A., et al. A consensus on acne management focused on specific patient features. *J Cutan Med Surg.* 2014;18(6):1–13. Doi: 10.2310/7750.2013.13154.
- Snyder S., Crandell I., Davis S.A., et al. Medical adherence to acne therapy: a systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(2):87–94. Doi: 10.1007/s40257-014-0063-y.
- Thiboutot D.M. Inflammasome activation by *Propionibacterium acnes*: the story of IL-1 in acne continues to unfold. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):595–97.

Получена / Received: 06.07.2021

Принята в печать / Accepted: 10.08.2021

Автор для связи: Наталья Владимировна Грязева, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия; tynrik@yandex.ru

Corresponding author: Natalya V. Gryazeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia; tynrik@yandex.ru

ORCID: Грязева Н.В., <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>; Колодий А.А., <https://orcid.org/0000-0002-2944-0232>

© Л.С. Круглова, Н.С. Татаурщикова, Е.В. Типаева, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.87-93>

Вопросы длительного применения антигистаминных препаратов

Л.С. Круглова¹, Н.С. Татаурщикова², Е.В. Типаева³

¹ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва

² Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ Саратовский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Саратов, Россия

Issues of long-term use of antihistamines

L.S. Kruglova¹, N.S. Tataurschikova², E.V. Tipaeva³

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Faculty of Continuous Medical Education, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

³ Saratov Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Saratov, Russia

Актуальность. Антигистаминные препараты (АГП) 2-го поколения являются препаратами выбора при лечении больных хронической крапивницей (индуцированной, спонтанной), при этом в большинстве случаев пациенты нуждаются в длительной терапии АГП. Для длительных курсов лечения АГП следует отдавать предпочтение наиболее безопасным средствам. К ним относятся цетиризин и левоцетиризин, показавшие свою безопасность в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях.

Методы. Под наблюдением находились 27 пациентов с хронической крапивницей. Все получали левоцетиризин в дозе 5 мг в сутки. Для оценки эффективности терапии использовались шкала Urticaria Activity Score 7 (UAS7) и индекс качества жизни.

Результаты. У 23 (85,2%) пациентов отмечена эффективность левоцетиризина с полным контролем над заболеванием. Длительный прием препарата (на протяжении 12–18 месяцев) не выявил значимых побочных эффектов, требовавших его отмены.

Заключение. Результаты наблюдательного исследования показали высокую эффективность и безопасность применения левоцетиризина пациентами с различными формами хронической крапивницы в стандартной дозировке (5 мг в сутки) на протяжении 12–18 месяцев.

Ключевые слова: хроническая крапивница, антигистаминные препараты 2-го поколения, цетиризин, левоцетиризин, длительное применение, безопасность

Для цитирования: Круглова Л.С., Татаурщикова Н.С., Типаева Е.В. Вопросы длительного применения антигистаминных препаратов. Фарматека. 2021;28(14):87–93. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.87-93

Background. Second-generation antihistamines (are the drugs of choice in the treatment of patients with chronic urticaria (induced, spontaneous); furthermore, long-term therapy with antihistamines is required in most cases. For long-term use of antihistamines, the safest ones should be preferred. These include cetirizine and levocetirizine, which have been shown to be safe in numerous placebo-controlled studies.

Methods. The study included 27 patients with chronic urticaria. All patients received levocetirizine at a dose of 5 mg per day. To assess the effectiveness of therapy, the Urticaria Activity Score 7 (UAS7) and the Quality of Life Index were used.

Results. In 23 (85.2%) patients, levocetirizine was effective with complete disease control. Long-term use of the drug for 12–18 months did not reveal significant side effects that required its withdrawal.

Conclusion. The results of an observational study showed the high efficacy and safety of levocetirizine in patients with various forms of chronic urticaria in a standard dosage (5 mg per day) for 12–18 months.

Keywords: chronic urticaria, second-generation antihistamines, cetirizine, levocetirizine, long-term use, safety

For citations: Kruglova L.S., Tataurschikova N.S., Tipaeva E.V. Issues of long-term use of antihistamines. Pharmateca. 2021;28(14):87–93. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.87-93

Введение

Наиболее обсуждаемыми вопросами применения антигистаминных препаратов (АГП) являются вопросы безопасности их высоких доз (например, при крапивнице) и пролонгированной терапии пациентов с аллергическими заболеваниями. Длительные курсы АГП возможны в отсутствие рисков побочных эффектов и разви-

тия тахифилаксии. Благодаря структурной схожести с гистамином антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов связываются с рецепторами гистамина на клетках разных тканей, конкурентно блокируя H₁-рецепторы. Согласно классификации, принятой Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ, 2003), выделяют два поколения анти-

гистаминных средств: первое поколение, или седативные АГП, и второе – неседативные АГП [1]. К препаратам 1-го поколения относятся супрастин, тавегил, димедрол, перитол, диазолин, фенкарол, фенистил и др. Большинство из них были синтезированы в середине прошлого века, но с успехом применяются до настоящего времени. К особенностям этой группы

препаратов можно отнести короткую продолжительность терапевтического действия (1,5–6 часов), высокую липофильность, обеспечивающую проникновение через гематоэнцефалический барьер и нарушение когнитивных функций, усиливающееся при совместном применении с алкоголем или седативными средствами [2]. Неполное связывание с H_1 -рецепторами (30%) обуславливает высокие терапевтические дозы и частую кратность приема этих препаратов, а также быстрое развитие тахифилаксии к ним. Качество сна при терапии седативными антигистаминными препаратами ухудшается. Седативные АГП (за исключением доксиламина) угнетают REM (rapid eye movement)-фазу сна, после чего вызывают выраженный синдром отмены. В результате сон становится прерывистым (фрагментация сна), нарушается сердечный ритм, развивается тканевая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ). Это приводит к дневной сонливости, снижению дневной активности и нарушению когнитивной функции. При апноэ во сне повышается риск внезапной смерти [3].

Еще одним недостатком АГП 1-го поколения является низкая избирательность действия: помимо H_1 -гистаминовых рецепторов они блокируют и рецепторы других типов: М-холинорецепторы, α -адренорецепторы, серотониновые, брадикининные рецепторы. Именно поэтому АГП 1-го поколения имеют ряд серьезных ограничений к применению пациентами с глаукомой, бронхиальной астмой, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сердечно-сосудистой патологией и т.д. Таким образом, АГП 1-го поколения не могут применяться длительными курсами.

АГП 2-го поколения представляют собой разнородную группу, прежде всего в силу особенностей их метаболизма. Среди АГП 2-го поколения выделяют две подгруппы:

- «метаболизируемые», оказывающие терапевтический эффект только после прохождения метаболизма в печени изоферментом CYP 3A4 системы цитохрома P-450 с образованием активных соединений.

К ним относятся лоратадин, эбастин, терфенадин, астемизол.

- «активные метаболиты» — препараты, поступающие в организм сразу в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин).

Индивидуальной вариабельностью активности системы цитохрома P-450 может быть объяснена различная эффективность «метаболизируемых» АГП у разных лиц. При недостаточном метаболизме также возрастает риск побочных токсических эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT и нарушение желудочкового ритма), что было отмечено у терфенадина и астемизола. «Активные метаболиты» обладают более высоким профилем безопасности, при этом их эффект более предсказуем и не зависит от активности ферментов системы цитохрома P-450, поэтому их применение предпочтительно.

Крайне важным в лечении иммунозависимых и аллергических дерматозов являются высокие сродство АГП 2-го поколения к H_1 -рецепторам, быстрое начало действия, длительность эффекта до 24 часов, высокая избирательность действия. Эти препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому практически не вызывают сонливости. Кроме того, особенно важен дополнительный противоаллергический эффект за счет стабилизации мембраны тучных клеток, уменьшения экспрессии молекул адгезии (ICAM-1), подавления индуцированного эозинофилами выделения интерлейкина-8, GM-KCF и sICAM-1 из эпителиальных клеток, поэтому они более эффективны, чем препараты 1-го поколения [4].

Результаты клинических исследований и реальная практика свидетельствуют: «золотым» стандартом среди АГП заслуженно считается цетиризин — первый высокоизбирательный блокатор H_1 -рецепторов. Считается, что для пациентов, плохо отвечающих на терапевтическое действие других АГП, предпочтителен именно цетиризин [5]. Сродство цетиризина к H_1 -рецепторам выше, чем у лоратадина, и такое же как астемизола, терфенадина и гидрокси-

зина. При этом специфичность связывания H_1 -рецепторов оказывается весьма высокой: даже в высоких концентрациях цетиризин не блокирует серотониновые (5-HT₂), дофаминовые (D₂), М-холинорецепторы и α_1 -адренорецепторы [5]. Действие цетиризина распространяется не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции. Цетиризин тормозит *in vitro* активацию эозинофилов, вызванную интерлейкином-8, лейкотриеном В₄ и C5a-компонентом комплемента, хемотаксис этих клеток, вызванный фактором активации тромбоцитов или хемотаксическим агентом, — формилметилонил-лейцил-фенилаланином. В аналогичных концентрациях цетиризин тормозит стимулированную специфическим аллергеном цитотоксичность тромбоцитов. В терапевтических дозах цетиризин тормозит выход гистамина в «кожную камеру», вызванный длительным контактом специфического аллергена с кожей чувствительного к нему пациента. В последнее время получены сведения, иллюстрирующие выраженное тормозящее действие цетиризина на персистирующее воспаление в ткани и перестройку профиля продуцируемых цитокинов.

Кроме того, в отличие от других препаратов, применяемых при кожных проявлениях аллергии, цетиризин не только блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, но и подавляет кожный ответ на тромбоцит-активирующий фактор. Это подтверждено результатами многочисленных клинических сравнительных исследований: способность кумулироваться в кожных покровах позволяет препарату купировать зуд и гиперемию более эффективно, чем эбастин, эпинастин, терфенадин, фексофенадин и лоратадин [6].

Левоцетиризин — не только мощное антигистаминное средство последнего поколения, но оно обладает и противоаллергическими/противовоспалительными свойствами, часть из которых не связана с блокадой H_1 -рецепторов. Он эффективно подавляет кожную аллергическую реакцию, и его ингибиторная активность коррелирует с высокой занятостью рецепторов [3]. Ряд исследований показывает, что относитель-



АНТИГИСТАМИННЫЙ ПРЕПАРАТ ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ²



- Не оказывает седативного эффекта^{*,1}
- Может активизироваться через 12 минут²
- Имеет более 5 показаний (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, поллиноз, крапивница и другие аллергодерматозы с зудом и высыпаниями)¹
- НЕ метаболизируется в печени, низкий риск межлекарственного взаимодействия¹
- НЕ требует коррекции дозы у пожилых людей, детей 6+ и пациентов с заболеваниями печени^{***,1}



ПОДХОДИТ ДЛЯ
ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА
(6 МЕСЯЦЕВ)¹



ВСЕГО
1 ТАБЛЕТКА
В СУТКИ¹



РАЗУМНАЯ ЦЕНА
(~260 РУБ. – 10 ТАБ.
~515 РУБ. – 30 ТАБ.)³

* В терапевтических дозах. ** Пациенты пожилого возраста без тяжелого нарушения функции почек и задержки мочи.
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллервэй. Рег. №ЛП-004008. 2. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога // РМЖ, 2016, № 12, С. 811–816. 3. Данные IQVIA за июль 2021 г., средние розничные цены за упаковку в рублях.
ООО «Др.Редди'с Лабораторис» 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1. Тел: +7 (495) 795-39-39. Факс: +7 (495) 795-39-08.
На правах рекламы В1063037-06122021-НСР-АЛW

но высокие концентрации левоцетиризина на клеточной поверхности в рецепторных участках обуславливают выраженность эффекта и длительную активность препарата. Левоцетиризин создает высокие концентрации в коже. Он практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, его седативный потенциал еще меньше, чем у цетиризина, лоратадина и дезлоратадина [7]. Клинически значимые взаимодействия с пищей и лекарственными препаратами отсутствуют [8]. Левоцетиризин достигает максимальных концентраций в плазме крови за 0,9 часа, быстрее других АГП, что способствует более быстрому началу купирования симптомов аллергии [6].

По результатам сравнительных исследований, левоцетиризин в дозе 5 мг значимо эффективнее и быстрее, чем дезлоратадин в дозе 5 мг, действует на симптомы хронической идиопатической крапивницы. Левоцетиризин сильнее, чем дезлоратадин, подавляет воспаление, т.к. он значительно снижает уровень таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 β и интерлейкин-8. Установленное клиническое преимущество левоцетиризина над дезлоратадином при применении в дозе 5 мг 1 раз в сутки утром может служить обоснованием применения левоцетиризина в дозе 5 мг в качестве предпочтительного варианта лечения взрослых пациентов с хронической идиопатической крапивницей [3].

Самым назначаемым препаратом цетиризина является Цетрин (по данным независимой аналитической базы IPSOS Comcon 2 кв., 2021). Препарат начинает действовать быстро (уже через 20 минут) и продолжительно, обладает хорошим профилем безопасности [6]. Цетрин практически не метаболизируется в организме. Максимальная концентрация в сыворотке достигается через час после приема, при продолжительном применении не накапливается в организме. Цетрин полностью биоэквивалентен оригинальному препарату [9].

Антигистаминный препарат Аллервэй также имеет доказанную биоэквивалентность референтному препарату левоцетиризина [10], а также собственные исследования по

эффективности [17]. По сравнению с рядом АГП 2-го поколения у препарата Аллервэй зарегистрирован большой перечень показаний: аллергический ринит, крапивница, аллергический конъюнктивит, поллинозы, аллергодерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями. В сравнительном исследовании клинической эффективности и фармакоэкономических параметров препаратов левоцетиризина для пациентов с хронической крапивницей показана наилучшая эффективность у оригинального препарата и у Аллервэй, при этом по фармакоэкономическим характеристикам Аллервэй – несомненный лидер [8].

Таким образом, данные об эффективности и безопасности АГП 2-го поколения из группы «активных метаболитов» делают их наиболее приемлемыми для длительного использования в клинической практике, а цетиризин и левоцетиризин соответствуют требованиям к применению АГП для длительного контроля аллергических заболеваний или крапивницы, в ситуациях, когда это необходимо.

Уже имеются данные об эффективности и безопасности длительного применения цетиризина и левоцетиризина в отношении пациентов с различными аллергическими заболеваниями. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, включившем 551 пациента с хроническим ринитом и сенсibilизацией к пыльце трав и клещам домашней пыли, Claus Bachert et al. изучали эффективность и безопасность левоцетиризина в дозе 5 мг/сут в течение 6 месяцев. Выводы авторов: применение левоцетиризина способствует улучшению качества жизни и ослаблению симптомов заболевания, а также позволяет снижать общие затраты на лечение. Также была отмечена высокая безопасность левоцетиризина в дозе 5 мг/сут. в течение 6 месяцев лечения, что подтверждалось более низким по сравнению с плацебо количеством вышедших из исследования по причине развития побочных эффектов пациентов (160,27 против 108,18) [11].

В другом исследовании проанализировано влияние длительного использования цетиризина на тяжесть,

естественное течение и лечение атопического дерматита у детей. В проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 817 детей (в возрасте от 12 до 24 месяцев) показана безопасность применения цетиризина в дозе 0,25 мг/кг в течение 18 месяцев. Авторы сделали вывод, согласно которому с учетом доказанной безопасности цетиризина длительное использование этого препарата может помочь сократить продолжительность применения и количество топических кортикостероидов, используемых при лечении детей с атопическим дерматитом [12].

Данные рандомизированного двойного слепого параллельного группового и плацебо-контролируемого исследования цетиризина на 343 детях младшего возраста (от 12 до 24 месяцев) с массой тела 8–20 кг также подтверждают безопасность его применения на протяжении 18 месяцев. Пациенты получали пероральные капли цетиризина в дозе 0,25 мг/кг 2 раза в день в течение 18 месяцев. Концентрацию активного энантиомера левоцетиризина в плазме определяли в образцах крови, собранных на 3-й, 12 и 18-й месяцы. Фармакокинетика и безопасность препарата соответствовали таковой у взрослых, принимающих рекомендуемую дозу 5 мг один раз в сутки [13].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 510 детей с атопией в возрасте от 12 до 24 месяцев 255 пациентов, получавших левоцетиризин в дозе 0,125 мг/кг 2 раза в день в течение 18 месяцев, показана высокая безопасность препарата. Число детей с серьезными побочными эффектами было на терапии левоцетиризином 12,2% против 14,5% в группе плацебо; с побочными эффектами, связанными с приемом лекарств: левоцетиризин – 5,1% против плацебо 6,3%; а также с побочными эффектами, которые привели к прекращению приема исследуемого препарата (левоцетиризин – 2,0% против плацебо 1,2%). Наиболее частые неблагоприятные события, связанные с инфекциями верхних дыхательных путей, проходя-

Рис. 1. Динамика индекса UAS7 (баллы) у пациентов с хронической крапивницей

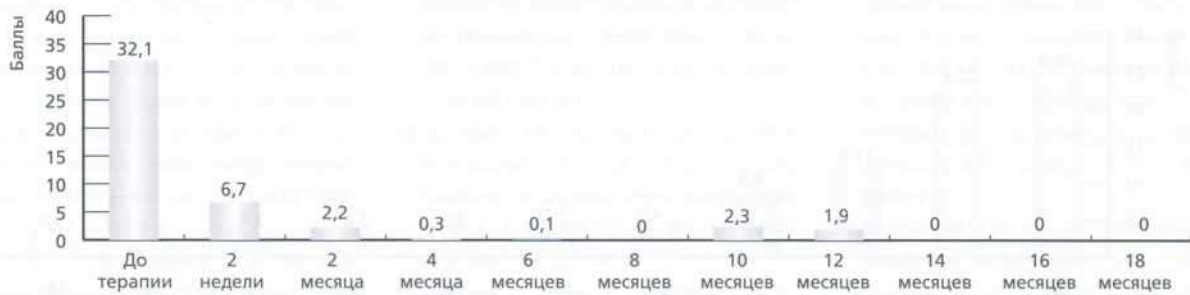


Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов

Характеристика	Число пациентов (%)
Пол	15 (55,6) женщин
	12 (44,4) мужчин
Возраст	18–30 лет – 7 (25,9)
	31–40 лет – 11 (40,7)
	41–50 лет – 6 (22,2)
	51–60 лет – 3 (11,1)
	Старше 60 лет – 0 (0)
Длительность заболевания	До года – 21 (77,8)
	Более 1 года – 6 (22,2)
Фенотип крапивницы	Индукцированная – 7 (25,9)
	Спонтанная – 20 (74,1)
Предыдущие методы терапии	АГП 1-го поколения – 14 (51,9)
	АГП 2-го поколения – 11 (40,7)
	Не получали лечения – 2 (7,4)

щими симптомами гастроэнтерита или обострениями аллергических заболеваний. В ходе исследования седативный эффект препарата не отмечен, а также отсутствовало развитие тахифилаксии. Таким образом, подтверждена долгосрочная безопасность левосетиризина для детей раннего возраста с атопией [14].

В современных протоколах терапии крапивницы при недостаточной эффективности АГП в стандартных дозах разрешено увеличивать суточную дозировку до 4-кратной. В двойном слепом рандомизированном исследовании с включением 80 взрослых пациентов с хронической крапивницей увеличение дозы левосетиризина с 5 до 20 мг в сутки повысило эффективность терапии, но не повлекло появления седативного эффекта препарата [18].

Методы

Основной профиль пациентов, требующих длительные курсы применения АГП в дерматологии, – это хроническая крапивница и хронические аллергические заболевания.

Большинству пациентов с хронической крапивницей рекомендуется 3–6 месяцев регулярной терапии (степень доказательности D) [15, 16] с возможной периодической отменой препарата в отсутствие симптомов заболевания. Для пациентов с длительным анамнезом крапивницы лечение возможно в течение 6–12 месяцев с постепенной отменой препаратов. Пациентам с интермиттирующими, эпизодически появляющимися симптомами возможно назначение терапии «по требованию» или профилактически.

Под нашим наблюдением находились 27 пациентов с хронической крапивницей (табл. 1).

Все пациенты получали левосетиризин в дозе 5 мг в сутки, длительность приема препарата зависела от купирования клинической симптоматики. Для оценки эффективности терапии использовалась высоковалидная шкала UAS7, или Индекс активности крапивницы. UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом

каждые 24 часа за 7 последовательных дней. В работе UAS7 подсчитывался 1 раз в месяц за 7 последовательных дней. Сумма баллов за сутки – от 0 до 6, за неделю – максимум 42 балла. Помимо оценки активности заболевания исследовалось качество жизни с учетом индекса качества жизни (ДИКЖ): максимальное значение – 30 баллов (сильное отрицательное влияние на качество жизни).

Для обработки цифрового материала применялись стандартные медицинские статистические методы: вычитывание среднеарифметического значения (\bar{X}), квадратичного отклонения (σ), критерий Стьюдента (t).

Результаты исследования

Результаты применения левосетиризина пациентами с хронической крапивницей представлены в табл. 2 (рис. 1, 2).

Если пациенты не достигали контроля над заболеванием (UAS7 больше 3 баллов) на протяжении 4 недель, проводилась смена тактики ведения (повышение дозы препарата или добавление омализумаба). В нашем наблюдении таких пациентов было 4 (14,8%).

Выводы

1. АГП 2-го поколения являются препаратами выбора при лечении больных хронической крапивницей (индуцированной, спонтанной), при этом в большинстве случаев пациенты нуждаются в длительной терапии АГП.
2. Для длительных курсов АГП следует отдавать предпочтение наиболее безопасным препаратам. К их числу относятся цетиризин и левосетиризин, показавшие свою безопасность

Рис. 2. Динамика индекса ДИКЖ (баллы) у пациентов с хронической крапивницей

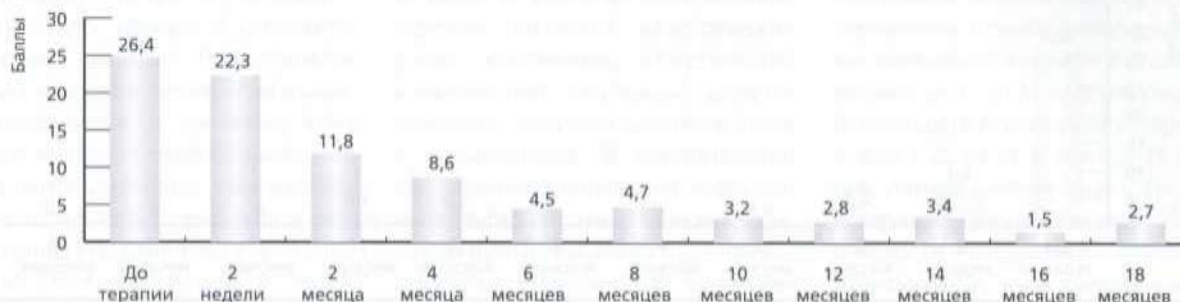


Таблица 2. Результаты применения левоцетиризина пациентами с хронической крапивницей

Число пациентов (%)	Сроки достижения UAS7 – 0–3 балла	Общая длительность применения АГП (%)
12 (44,4)	До 1 недели	7 (25,9) пациентов – 12 месяцев 5 (18,5) пациентов – 18 месяцев
8 (29,6)	До 2 недель	3 (11,1) пациента – 12 месяцев 5 (18,5) пациентов – 18 месяцев
2 (7,4)	До 3 недель	2 (7,4) пациента – 18 месяцев
1 (3,7)	До 4 недель	1 (3,7) пациент – 18 месяцев

в многочисленном плацебо-контролируемых исследованиях, в т.ч. и у детей раннего детского возраста.

3. Результаты наблюдательного исследования показали высокую эффек-

тивность и безопасность применения левоцетиризина для пациентов с различными формами хронической крапивницы в стандартной дозировке (5 мг в сутки) на протяжении 12–18 месяцев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

(In Russ.).

- Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;(33):1305–24. Doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01769.x.
- Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Клинико-фармакологические особенности применения цетиризина в терапии аллергических заболеваний у детей. *Педиатрическая фармакология*. 20214;11(3):20–6. [Levina Yu.G., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., et al. Clinical and pharmacological features of the use of cetirizine in the treatment of allergic diseases in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 20214;11(3):20–6. (In Russ.).]
- Staevska V., Popov T.A., Kralimkova T., et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 timed conventional doses in difficult to treat urticarial. *Allergy and clinical immunology*. 2010;(125):676–82.
- Ashenager M.S. *Investigating Allergology and Clinical Immunology*. 2007;17(1):2–6.
- Гущин И.С., *Антигистаминные препараты*. М.: Aventis Pharma, 2000. 54 с. [Gushchin I.S., *Antihistamines*. М.: Aventis Pharma, 2000. 54 p.
- Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. *Русский медицинский журнал*. 2016;(3):811–16. [Karava E.N. The choice of an antihistamine: a pharmacologist's view. *Russkii meditsinskiy zhurnal*. 2016;(3):811–16. (In Russ.).]
- Church D.S., Church M.K. Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J*. 2011;(4):S22–S27. Doi: 10.1097/WOX.0b013e3181f385d9.
- Фомина Д.С., Горячкина Л.А. Выбор антигистаминного препарата с позиции доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2012;(1):18–24. Fomina D.S., Goryachkina L.A. The choice of an antihistamine from the perspective of evidence-based medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya*. 2012;(1):18–24. (In Russ.).]
- Church M., Maurer M., Simons F., et al. Global Allergy and Asthma European Network, Risk of first generation H1 antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;(65):459–66. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x.
- Рандомизированное открытое сбалансированное двухкомпонентное двухпериодное перекрестно, с однократным приемом препарата исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Левоцетиризин («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) и Ксизал® (левоцетиризин), производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария), в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, на здоровых взрослых добровольцах натоцкак, DRL_RUS/MDR/KCT/2014/LCZN. [A randomized open balanced two-component, two-period, crossover, with a single dose of the drug study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of the drug Levocetirizine (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India) and Xizal® (levocetirizine), produced by S.A. YUSB (Switzerland), in dosage form, film-coated tablets, 5 mg, on healthy adult volunteers on an empty stomach, DRL_RUS/MDR/KCT/2014/LCZN. (In Russ.).]
- Bachert C., Bousquet J., Canonica G.W., et al. XPERT Study Group. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J*

- Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):838–44. Doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.070.
12. Diepgen T.L. Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(4):278–86. Doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01047.x.
13. Hussein Z., Pitsiu M., Majid O., et al. ETAC Study Group. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(1):28–37. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02242.x.
14. Simons F.E. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):535–42. Doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x.
15. Zuberbier T.A. Summary of the New International EAACI/GA (2)LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. *World Allergy Organ J.* 2012;5(Suppl 1):S1–5. Doi: 10.1097/WOX.0b013e3181f13432.
16. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., et al. EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy.* 2009;64:1427–43. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02178.x.
17. Ненашева Н.М. и др. Сезонный аллергический ринит и его контроль антигистаминными препаратами в условиях амбулаторной практики. *Российский аллергологический журнал.* 2020;17(2):44–52. [Nenasheva N.M., et al. Seasonal allergic rhinitis and its control with antihistamines in outpatient practice. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal.* 2020;17(2):44–52. (In Russ.)].
18. Staevska M., et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:676–82. Doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.047.

Поступила / Received: 08.11.2021

Принята в печать / Accepted: 08.12.2021

Автор для связи: Лариса Сергеевна Круглова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия; kruglovals@mail.ru

Corresponding author: Larisa S. Kruglova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia; kruglovals@mail.ru

ORCID:

Круглова Л.С., <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>Тыпаева Е.В., <http://orcid.org/0000-0001-7821-4736>

БИБЛИОТЕКА ВРАЧА
lib.medvestnik.ru

ПРОСТАЯ
И ПОНЯТНАЯ СТРУКТУРА

УДОБНЫЙ
АРХИВ ИЗДАНИЙ

ДОСТУП
В ЛЮБОЙ ТОЧКЕ
ЗЕМНОГО ШАРА

ПРОСТО. УДОБНО. ДОСТУПНО
ЧИТАЙТЕ КОГДА И ГДЕ ХОТИТЕ

Реклама

Сравнительный анализ динамических клинико-дерматоскопических характеристик единичных и множественных невусов у пациентов с факторами риска меланомы кожиИ.И. Вахитова¹, А.В. Миченко^{2,3}, К.С. Титов^{4,5}, А.Ю. Бражников⁶, Д.В. Романов^{6,7}¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия² Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия³ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ Москва, Россия⁴ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова, Москва, Россия⁵ Российский университет дружбы народов Москва, Россия⁶ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Москва, Россия⁷ Научный центр психического здоровья Москва, Россия**Comparative analysis of dynamic clinical and dermatoscopic characteristics of single and multiple nevi in patients with risk factors for malignant melanoma**I.I. Vakhitova¹, A.V. Michenko^{2,3}, K.S. Titov^{4,5}, A.Yu. Brazhnikov⁶, D.V. Romanov^{6,7}¹ Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia² Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia⁴ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia⁵ RUDN University, Russia⁶ Sechenov University, Moscow, Russia⁷ Research Center for Mental Health, Moscow, Russia

Обоснование. В настоящее время широко обсуждается польза динамического клинико-дерматоскопического наблюдения пациентов с высоким риском меланомы, имеющих множественные меланоцитарные невусы. Длительный мониторинг рекомендован пациентам с меланомой в анамнезе в ряде международных и отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению данной злокачественной опухоли кожи. С другой стороны, практически отсутствуют данные о тактике ведения и частоте наблюдений пациентов с единичными меланоцитарными невусами, которые могут иметь потенциальный риск развития меланомы кожи (МК).

Цель исследования: сравнение частоты выявления клинико-дерматоскопических изменений единичных и множественных невусов у пациентов с высоким риском развития МК.

Методы. В программу динамического мониторинга были включены 75 пациентов с наличием одного и более факторов риска развития МК, распределенные в I группу – 43 пациента (50 и более меланоцитарных невусов), и во II группу – 32 (<50 меланоцитарных невусов). Пациентам проводили анкетирование, клиническое дерматологическое обследование, двукратное фотокартирование с интервалом наблюдения не менее 2 месяцев. В случае выявления значимых дерматоскопических изменений выполнялась эксцизионная диагностическая биопсия с гистологическим исследованием. При выявлении клинических или дерматоскопических признаков, подозрительных на меланому, верификация диагноза производилась в условиях онкологического учреждения.

Результаты. За период наблюдения в I группе из 9676 исследуемых меланоцитарных новообразований в 473 (4,89%) были отмечены динамические дерматоскопические изменения, из которых 60 (12,7%) были удалены с последующим патоморфологическим исследованием. Во II группе в ходе дерматоскопического мониторинга изменились 122 (9,58%) из 1274 меланоцитарных новообразования. Пять (4,1%) образований из 122 с клинико-дерматоскопическими изменениями были иссечены для патоморфологической верификации диагноза. Доля гистологически верифицированных меланом среди новообразований со значимыми дерматоскопическими изменениями у пациентов с единичными невусами составила 40%, у пациентов с множественными невусами – 9,1%.

Выводы. Установлено, что у пациентов с единичными меланоцитарными невусами и факторами риска развития меланомы динамические изменения дерматоскопических структур в меланоцитарных невусах выявлялись не реже, чем у пациентов с множественными меланоцитарными невусами ($p=0,022$). Обоснована необходимость включения в динамический дерматоскопический мониторинг пациентов с факторами риска, имеющих единичные меланоцитарные невусы.

Ключевые слова: меланоцитарные невусы, дерматоскопия, динамический мониторинг, факторы риска развития меланомы, тактика ведения

Для цитирования: Вахитова И.И., Миченко А.В., Титов К.С., Бражников А.Ю., Романов Д.В. Сравнительный анализ динамических клинико-дерматоскопических характеристик единичных и множественных невусов у пациентов с факторами риска меланомы кожи. Фарматека. 2021;28(14):94–100. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.94-100

Background. Currently, the benefits of dynamic clinical and dermatoscopic follow-up of patients with multiple melanocytic nevi and high risk for melanoma development are widely discussed. Long-term follow-up for patients with a history of melanoma is recommended in a number of international and domestic clinical guidelines for the diagnosis and treatment of this malignant skin tumor. On the other hand, there are practically no data on the management tactics and frequency of observations for patients with single melanocytic nevi, which may have a potential risk of developing malignant melanoma.

Objective. Comparison of the frequency of detection of clinical and dermatoscopic changes in single and multiple nevi in patients with a high risk of developing malignant melanoma.

Methods. The dynamic follow-up program included 75 patients with one or more risk factors for the development of malignant melanoma, distributed in group I – 43 patients (50 or more melanocytic nevi) and in group II – 32 patients (<50 melanocytic nevi). The patients underwent a questionnaire survey, a clinical dermatological examination, and double photo-mapping with an observation interval of at least 2 months. If significant dermatoscopic changes were detected, an excisional diagnostic biopsy with histological examination was performed. When clinical or dermatoscopic signs suspicious of melanoma were detected, the diagnosis was verified in the settings of an oncological institution.

Results. During the follow-up period, out of 9676 studied melanocytic neoplasms in group I, 473 (4.89%) had dynamic dermatoscopic changes, of which 60 (12.7%) were removed with subsequent pathomorphological examination. In group II, 122 (9.58%) of 1274 melanocytic neoplasms changed during dermatoscopic monitoring. Five (4.1%) lesions out of 122 with clinical and dermatoscopic changes were excised for pathomorphological verification of the diagnosis. The proportion of histologically verified melanomas among neoplasms with significant dermatoscopic changes in patients with single nevi was 40%, in patients with multiple nevi – 9.1%.

Conclusion. It was found that in patients with single melanocytic nevi and risk factors for the development of melanoma, dynamic changes in dermatoscopic structures in melanocytic nevi were detected no less frequently than in patients with multiple melanocytic nevi ($P=0.022$). The necessity of including patients with single melanocytic nevi and risk factors in dynamic dermatoscopic follow-up was substantiated.

Keywords: melanocytic nevi, dermatoscopy, dynamic monitoring, risk factors for melanoma development, management tactics

For citations: Vakhitova I.I., Michenko A.V., Titov K.S., Brazhnikov A.Yu., Romanov D.V. Comparative analysis of dynamic clinical and dermatoscopic characteristics of single and multiple nevi in patients with risk factors for malignant melanoma. *Farmateka*. 2021;28(14):94–100. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2021.14.94-100

Введение

Одним из ключевых способов раннего выявления меланомы кожи (МК) является проведение скрининговых обследований групп населения с высоким риском развития данной опухоли и их последующий динамический клинико-дерматоскопический мониторинг, поскольку обзорные фотографии всего кожного покрова позволяют отслеживать появление новых новообразований, а сравнение дерматоскопических снимков в динамике – выявлять динамические изменения в исследуемых пигментных новообразованиях кожи [1, 2]. Интервалы динамического мониторинга, по данным различных литературных источников, могут быть краткосрочными или долгосрочными и варьироваться от 3 до 6–12 месяцев. Динамические изменения, наблюдаемые в исследуемых невусах, подразделяют на 2 группы: значимые и незначимые. К незначимым изменениям относят такие, как общее изменение окраски (потемнение или посветление) новообразования, уменьшение числа

пигментных точек, частичное исчезновение участков пигментной сети в центральной части с замещением на диффузную пигментацию, изменение числа коричневых глобул. Значимыми изменениями считают ассиметричное увеличение, очаговое изменение пигментации или структур, появление структур регресса, изменение цвета [3].

В настоящее время не вызывает сомнений польза длительного пожизненного наблюдения пациентов высокого риска с множественными меланоцитарными невусами. Например, пациентам с МК в анамнезе показано динамическое клинико-дерматоскопическое наблюдение, согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению МК [4, 5]. В то же время ряд вопросов, связанных с проведением динамического мониторинга, остается недостаточно освещенным. Так, практически отсутствуют данные о тактике ведения и частоте наблюдений пациентов с другими факторами риска развития меланомы и единичными меланоцитарными невусами.

Также некоторые работы указывают на то, что единичные невусы не могут надежно гарантировать отсутствие риска развития меланомы. Об этом свидетельствуют как отдельные наблюдения развития меланомы у пациентов с единичными невусами [6, 7], так и некоторые исследования достаточно крупных выборок. Например, A. Geller et al. сообщают, что такие характеристики, как общее число и размер меланоцитарных невусов, не должны играть первостепенного значения в определении пациентов, подлежащих обследованию с целью исключения МК [8]. Авторы исследовали корреляцию числа меланоцитарных и атипичных невусов с толщиной меланомы. В исследование включили 566 пациентов с меланомой. Было установлено, что у большинства обследованных пациентов (66,4% [n=376]) имелись лишь единичные (0–20) невусы. У 20,5% (n=116) пациентов зарегистрировали среднее число невусов (от 20 до 50) и лишь у 13,1% (n=74) отмечались множественные меланоцитарные

невусы. Кроме того, у большинства пациентов (73,3% [n=415]) отсутствовали атипичные невусы. При обследовании лишь у 14,5% (n=82) пациентов обнаружили не более 5 атипичных невусов и у 12,2% (n=69) пациентов наблюдали более 5 атипичных невусов. Авторы пришли к выводу, согласно которому при проведении обследования не стоит полагаться только на общее число имеющихся меланоцитарных невусов как на единственный фактор определения степени риска, т.к. у пациентов с немногочисленными невусами обнаруживалась меланома в 66,4% случаев.

И наконец, некоторые фундаментальные исследования подтверждают возможность наличия генетической предрасположенности к развитию меланомы у пациентов с немногочисленными невусами. Так, австралийские исследователи выявили варианты гена рецептора меланокортина 1-го типа *MC1R (D84E, R142H, R151C, I155T, R160W, D294H)*, ассоциированные с риском развития МК у пациентов с небольшим числом меланоцитарных невусов [9].

Таким образом, наличие немногочисленных невусов у пациента не позволяет полностью исключить риск развития МК. В то же время работы, сравнивавшие динамические изменения в множественных и немногочисленных меланоцитарных невусах, позволивших обосновать разную тактику ведения этих пациентов, отсутствуют.

Цель исследования: изучение частоты выявления клинико-дерматоскопических изменений меланоцитарных невусов у пациентов с множественными и единичными невусами, име-

ющих факторы риска развития меланомы.

Методы

В программу динамического дерматоскопического мониторинга были включены 75 пациентов с наличием одного и более факторов риска развития МК¹. Пациенты были распределены в две группы в зависимости от количества имеющихся меланоцитарных новообразований кожи.

Критериями включения для I группы (n=43) стали наличие 50 и более меланоцитарных невусов; наличие одного и более факторов риска развития меланомы; возраст пациентов старше 18 лет; наличие подписанного информированного добровольного согласия.

Критерии включения для II группы (n=32): наличие менее 50 меланоцитарных невусов; наличие одного и более факторов риска развития меланомы; возраст пациентов старше 18 лет; подписание пациентом информированного добровольного согласия.

Всем пациентам было проведено анкетирование с заполнением индивидуальной регистрационной карты, содержащей разделы с вопросами о наличии факторов риска развития МК². Пациент отвечал на вопросы об анамнестических факторах риска, врач регистрировал факторы риска, определенные при клиническом дерматологическом обследовании и дерматоскопии.

Затем было проведено клиническое дерматологическое обследование, результаты которого врач вносил во вторую часть индивидуальной регистрационной карты, где указывал дерматологический диагноз, степень тяжести заболевания, а также факторы

риска развития МК, выявленные при осмотре пациента³.

На следующем этапе с помощью видеодерматоскопа FotoFinder Dermoscope ATBM получали не менее 20 клинических цифровых изображений пациента в восьми ракурсах; при наличии новообразований в труднодоступных локализациях получали их снимки в дополнительных ракурсах. Также регистрировали дерматоскопические изображения меланоцитарных новообразований размером более 2 мм в диаметре. Далее проводилось контрольное фотокартирование в динамике с интервалом не менее 2 месяцев.

Исечение новообразования кожи с патоморфологическим исследованием проводилось, когда выявленные дерматоскопические изменения в динамике соответствовали подозрительным по А. Marghoob (2012): асимметричное увеличение, изменение очертаний, любые другие изменения цвета помимо общего побледнения или потемнения окраски, изменения дерматоскопических структур, за исключением расцененных как незначимые. При незначимых изменениях рекомендовали повторный осмотр через 3 месяца; при нарастании изменений проводили гистологическое исследование.

В дальнейшем полученные результаты патоморфологического исследования сопоставляли с клиническими и дерматоскопическими характеристиками, включая особенности изменений в динамике, для оценки их клинической значимости.

Все полученные данные, зафиксированные в анкетах, далее были перенесены в таблицу Excel для последующего статистического анализа результатов. Количественные

¹ Множественные меланоцитарные невусы; наличие одного или более атипичных (диспластического) невусов; синдром диспластических невусов; FAMMM-синдром; меланома в личном анамнезе; немеланомный рак кожи в анамнезе; меланома у одного родственника первой степени родства; носители мутации *CDKN2A* и родственники первой степени родства; родственники второй степени родства семей с мутацией в гене *CDKN2A*; I или II фототип кожи по Фитцпатрику, веснушки, естественный рыжий или белокуры цвет волос; признаки фотоповреждения кожи, актиническое лентиго, длительная инсоляция; солнечные ожоги в детстве; иммуносупрессивная терапия.

² Меланома или рак кожи в личном анамнезе; меланома или злокачественная опухоль в семейном анамнезе; мужчины старше 50 лет; наличие недавно появившихся невусов, изменяющихся родинок, невусов, сопровождающихся развитием симптомов; анамнестические данные об удалении новообразований из-за подозрения на злокачественный характер, солнечных ожогах в течение жизни, посещении солярия, получении лечения с применением фототерапии, наличии других заболеваний (другие злокачественные опухоли, СПИД, трансплантаты органов, пигментная ксеродерма, мезотелиома, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников).

³ Более 50 невусов на теле или более 20 невусов на коже рук диаметром более 2 мм; более 100 невусов на теле диаметром более 2 мм; атипичные невусы; врожденные меланоцитарные невусы (менее 1,9 см; 2–19; более 20 см в диаметре; занимающие целую анатомическую область; изменение невусов, выявленное при наблюдении); I, II фототипы кожи; признаки фотоповреждения кожи; симптом «гадкого утенка».

Таблица 1. Структура клинических диагнозов у пациентов в исследуемых группах

Диагноз	Доля пациентов	Меланома в анамнезе или на момент осмотра
Группа I (n=43)		
Синдром множественных диспластических невусов, n (%)	16 (37,21)	2 (4,65)
Множественные меланоцитарные невусы (n>50), n (%)	12 (27,91)	3 (6,98)
Множественные меланоцитарные невусы (n>50) с диспластическими невусами, n (%)	9 (20,93)	0
FAMMM-синдром, n (%)	6 (13,95)	2 (4,65)
Группа II (n=32)		
Единичные меланоцитарные невусы (n<50), n (%)	26 (81,25)	1 (3,1)
Единичные меланоцитарные невусы (n<50) с диспластическими невусами, n (%)	6 (18,75)	0

Примечание. FAMMM-синдром – familial atypical multiple mole-melanoma.

данные перед анализом оценивали на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. При соответствии распределения данных нормальному для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента, в противном случае – критерий Манна–Уитни. Сравнение качественных показателей проводилось с использованием χ^2 -критерия Пирсона. При анализе четырехпольных таблиц, если хотя бы в одной ячейке четырехпольных таблиц или более чем в 20% многопольных таблиц ожидаемое значение оказывалось меньше 5, то для анализа использовался точный критерий Фишера. В качестве демонстрации влияния фактора на исход применяли расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Во всех случаях уровень значимости принимался как $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты в исследуемой выборке (n=75) были распределены в две группы. В I группу были включены 43

пациента с множественными меланоцитарными невусами (>50), во II – 32 пациента с единичными меланоцитарными невусами (<50).

В I группе доля женщин составила 60,5% (95% ДИ: 45,58–73,63), во II – 75% (95% ДИ: 57,89–86,75). Возраст в I и II группах составил 44,35±11,96 и 40,81±17,37 года ($p=0,3$).

Общее число меланоцитарных новообразований, включенных в динамическое наблюдение, в I и II группах составило 9676 и 1274 соответственно. Среднее число меланоцитарных новообразований, выявленных у I пациента, составило в I группе 225±234,58, во II – 40,75±14,26 ($p>0,001$).

Структура основных клинических диагнозов с учетом числа меланоцитарных новообразований в исследуемых группах представлена в табл. 1.

В ходе проведенного сравнительного анализа не было выявлено статистически значимых различий по спектру исследуемых факторов риска в обеих группах, кромеотягощенного семей-

ного анамнеза по меланоме (ОШ=4,15, 95% ДИ: 1,23–14,00; $p=0,017$), чаще встречаемого среди пациентов I группы (16/37,2%) по сравнению со II (4/12,5%). Полученные данные, возможно, были обусловлены клинико-анамнестическими особенностями пациентов I группы и наличием у них практически в половине случаев синдрома диспластических невусов и FAMMM-синдрома (табл. 1).

В ходе наблюдения в I группе у части новообразований клинически отмечался рост и изменение интенсивности пигментации. Так, наблюдалось увеличение площади в 61 (12,9%) новообразованиях, неравномерная потеря пигмента до светло-коричневого цвета в 109 (23%), в 98 (21%) меланоцитарных невусах наблюдалось неравномерное усиление окраски до темно-коричневого цвета.

Также за период наблюдения в I группе были отмечены динамические дерматоскопические изменения в 473 (4,89%) из 9676 меланоцитарных новообразований. При этом значимые дер-

Таблица 2. Структура значимых изменений дерматоскопических структур в меланоцитарных новообразованиях, послуживших основанием для проведения диагностической биопсии в обеих группах

Значимые дерматоскопические изменения, наблюдаемые в удаленных новообразованиях	I группа (общее число удаленных новообразований, n=60)	II группа (общее число удаленных новообразований, n=5)
Очаговое уменьшение пигментации, n (%)	24 (40)	3 (60)
Очаговое усиление пигментации, n (%)	7 (12,73)	2 (40)
Очаговое появление/увеличение общего числа глобул, n (%)	7 (11,7)	1 (20)
Появление точечных сосудов, n (%)	2 (3,33)	1 (20)
Появление атипичных сосудов, n (%)	3 (5)	-
Увеличение ассиметричных участков гипо-, гиперпигментации, n (%)	6 (10)	1 (20)
Появление участков пигментной сети по периферии, n (%)	4 (6,7)	-
Появление участков атипичной пигментной сети по периферии, n (%)	23 (38,3)	2 (40)
Появление белых полос, n (%)	4 (6,7)	1 (20)
Участки негативной пигментной сети, n (%)	6 (10)	-
Появление пигмента серого цвета, n (%)	5 (8,33)	1 (20)
Появление бесструктурных зон, n (%)	11 (18,3)	3 (60)
Появление кожного рисунка, n (%)	1 (1,7)	-
Увеличение площади, n (%)	10 (16,7)	1 (20)

Таблица 3. Структура патоморфологических диагнозов удаленных новообразований в обеих группах

Диагноз по результатам патоморфологического исследования	Удаленные новообразования у пациентов I группы (n=60)	Удаленные новообразования у пациентов II группы (n=5)
Меланоцитарные невусы		
Лентигозный меланоцитарный невус, n (%)	4 (6,7)	1 (20)
Юнкционный меланоцитарный невус, n (%)	7 (11,7)	-
Внутридермальный меланоцитарный невус, n (%)	4 (6,7)	1 (20)
Сложный меланоцитарный невус, n (%)	4 (6,7)	-
Юнкционный диспластический меланоцитарный невус, n (%)	8 (13,3)	-
Сложный диспластический меланоцитарный невус, n (%)	28 (46,7)	1 (20)
Меланома кожи		
Меланома <i>in situ</i> , n (%)	5 (8,2)	1 (20)
Поверхностно распространяющаяся пигментная меланома, n (%)	-	1 (20)

матоскопические изменения (табл. 2) были отмечены в 60 (12,7% от изменившихся очагов) меланоцитарных новообразованиях, которые в дальнейшем были удалены с последующим патоморфологическим исследованием.

Структура патоморфологических диагнозов иссеченных новообразований представлена в табл. 3.

В результате обследования у 3 пациентов I группы обнаружено 5 меланом *in situ* (8,3% от общего числа иссеченных новообразований). Из них у 2 пациентов выявлено по 2 гистологически верифицированные меланомы. У всех 3 пациентов наблюдалось сочетание таких факторов риска, как отягощенный семейный анамнез по меланоме, признаки фотоповреждения кожи, светлые фототипы кожи (II), более 100 меланоцитарных невусов, наличие атипичных невусов, врожденные меланоцитарные невусы малого размера.

В ходе наблюдения во II группе клинически наблюдалось увеличение площади 7 (5,7%) новообразований, неравномерная потеря пигмента до светло-коричневого цвета отмечалась в 39 (32%) новообразованиях, в 16 (13,1%) меланоцитарных невусах — неравномерное усиление окраски до темно-коричневого цвета.

Во II группе в ходе дерматоскопического мониторинга изменились 122 (9,58%) из 1274 меланоцитарных новообразований. Значимые дерматоскопические изменения при этом были отмечены в меланоцитарных новообразованиях у 5 пациентов (табл. 2), которые впоследствии были иссечены с патоморфологической верификацией диагноза (табл. 3). Согласно полученным результатам, в двух случаях была обнаружена МК, что составило 40% от общего числа иссеченных новообразований в исследуемой группе сравнения при динамическом наблюдении. У 2 пациентов с МК отмечалось сочетание нескольких факторов низкого риска развития МК: светлый фототип кожи (II), признаки фотоповреждения кожи.

Примечательно, что при опросе пациенты обеих групп отмечали факт появления новых невусов или изменения имевшихся невусов (увеличение в размерах, изменения окраски и краев невусов). Статистически значимых различий ($p=0,225$) в обеих группах при сравнительном анализе не выявлено, но в процентном соотношении чаще все же отмечали изменение образований пациенты с множественными меланоцитарными невусами. При

дальнейшем анализе эти данные не коррелировали с таковыми медицинского осмотра и, наоборот, наибольшая частота изменившихся невусов была характерной для немногочисленных.

Проведенный сравнительный анализ выявил статистически значимые различия в обеих группах по таким критериям, как изменившиеся и удаленные невусы (табл. 4).

Таким образом, единичные невусы менялись не реже, чем множественные невусы, а доля изменившихся новообразований у пациентов с единичными невусами превысила этот показатель в группе пациентов с множественными.

Обсуждение

По опыту зарубежных исследователей, при динамическом наблюдении пациентов с множественными меланоцитарными невусами (с диагнозами «синдром диспластических невусов», «FAMMM-синдром») доля меняющихся новообразований варьировалась от 6,4 до 49,9%, при этом среднее число исследуемых новообразований было невелико и составляло от 1,4 до 16,8 [10–14]. В настоящем исследовании среднее число множественных меланоцитарных невусов, выявленных у одного пациента, оказалось значи-

Таблица 4. Сравнение обеих групп по частоте выявления клиничко-дерматоскопических изменений меланоцитарных новообразований и числу удалений (M±SD)

Параметры	I группа (n=43)	II группа (n=32)	Уровень значимости (p)
Изменившиеся меланоцитарные новообразования (% от общего числа обследованных невусов)	6,63±4,51	9,99±6,46	0,022*
Удаленные меланоцитарные новообразования (% от общего числа исследуемых невусов)	0,69±0,99	0,90±2,44	0,022*
Удаленные меланоцитарные новообразования (% от всех изменившихся невусов)	10,49±13,98	10,11±26,87	0,023*

* Исследуемый показатель чаще выявлялся в I группе, # исследуемый показатель чаще выявлялся во II группе.

тельно больше и составило $225 \pm 234,58$, что может объяснить невысокую долю меняющихся новообразований (4734/89%) по сравнению с таковой в упомянутых выше исследованиях.

Международное дерматоскопическое общество предлагает применять к пациентам с низким риском развития МК простой дихотомный метод. Если при обследовании новообразований выявлены подозрительные дерматоскопические признаки, то рекомендовано их иссечение или краткосрочный мониторинг [15]. В случае отсутствия подозрительных новообразований дальнейшего наблюдения не требуется. Как правило, к факторам низкого риска развития МК относят отсутствие атипичных и врожденных меланоцитарных невусов, наличие единичных меланоцитарных невусов общим числом не более 15, отсутствие отягощенного семейного анамнеза по меланоме и личного анамнеза по злокачественным опухолям кожи, отсутствие солнечных ожогов и инсоляции [1]. В ходе настоящего исследования продемонстрированы диаметрально противоположные результаты, указывающие на необходимость динамического наблюдения пациентов группы низкого риска развития МК, т.к. у пациентов с немногочисленными невусами из динамически меняющихся новообразований в 40% случаев выявлена МК. При этом у пациентов с обнаруженной меланомой отмечалось сочетание

нескольких факторов низкого риска развития МК.

Также известно, что риск развития МК очень низкий у пациентов с единичными простыми приобретенными невусами и может прямо пропорционально повышаться с увеличением общего числа невусов [1, 2, 16]. Однако полученные данные настоящего исследования указывают, что у 4 (12,5%) из 23 пациентов с единичными невусами есть такие факторы риска развития меланомы, как отягощенный семейный анамнез.

Кроме того, в исследовании, проведенном T. Vuhl et al. [17], соотношение меняющихся злокачественных и доброкачественных новообразований составило 1:10. По данным настоящего исследования, у пациентов с множественными невусами это соотношение составило 1:11, у пациентов с немногочисленными невусами – 1:1,5, что указывает на необходимость наблюдения пациентов с немногочисленными невусами.

По результатам проведенного исследования доля гистологически верифицированных меланом среди новообразований со значимыми дерматоскопическими изменениями у пациентов с единичными невусами составила 40%, у пациентов с множественными невусами – 9,1%, что диктует необходимость поиска новых алгоритмов наблюдения за пациентами с факторами риска с учетом числа новообразований на каждом покрове.

Выводы

В ходе динамического наблюдения установлено, что у пациентов с единичными меланоцитарными невусами и факторами риска МК изменения дерматоскопических структур в меланоцитарных невусах в процессе мониторинга выявлялись не реже, чем у пациентов с множественными меланоцитарными невусами ($p=0,022$). Поэтому пациентов и с единичными, и с множественными меланоцитарными невусами кожи необходимо наблюдать со схожей частотой проведения клинических осмотров и включать в программу динамического клинико-дерматоскопического мониторинга.

Вклад авторов. Н.Н. Потеекаев, А.В. Миченко, Д.В. Романов – концепция и дизайн исследования. И.И. Вахитова – сбор и обработка материала, написание текста. И.И. Вахитова, А.Ю. Бражников – статистическая обработка данных. А.В. Миченко, К.С. Титов, Д.В. Романов – редактирование.

Contributions of authors. N.N. Poteekaev, A.V. Michenko, D.V. Romanov – the concept and design of the study. I.I. Vakhitova – collecting and interpreting the data, drafting the manuscript. I.I. Vakhitova, A.Y. Brazhnikov – statistical analysis. A.V. Michenko, K.S. Titov, D.V. Romanov – revising the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Paty E.L., Scope A., Halpern A.C., et al. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol.* 2010;49(4):362–76. Doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04381.x.
2. Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S., et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005;41(1):28–44. Doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.015.
3. Kittler H., Marghoob A.A., Argenziano G., et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1093–106. Doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.038.
4. Watts C.G., Dieng M., Morton R.L., et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):33–47. Doi: 10.1111/bjd.13403.
5. Salerno G., Carrera C., Lovatto L., et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):e17–27. Doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.008.
6. Paul S.P. Micromelanomas: a review of melanomas ≤ 2 mm and a case report. *Case Rep Oncol Med.* 2014;2014:206260. Doi: 10.1155/2014/206260.
7. Inskip M., Magee J., Weedon D., et al. When algorithms falter: a case report of a very small melanoma excised due to the dermoscopic «ugly duckling» sign. *Dermatol. Pract Concept.* 2013;3(2):59–62. Doi: 10.5826/dpc.0302a09.
8. Geller A.C., Mayer J.E., Sober A.J., et al. Total nevi, atypical nevi and melanoma thickness an analysis of 566 patients at 2 US centers. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):413–18. Doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0027.
9. Cust A.E., Goumas C., Holland E.A., et al. MC1R genotypes and risk of melanoma before age 40 years: a population-based case-control-family study. *Int J Cancer.* 2012;131:E269–81. Doi: 10.1002/ijc.27357.

10. Menzies S.W., Gutenev A., Avramidis M., et al. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2001;137(12):1583–89. Doi: 10.1001/archderm.137.12.1583.
11. Kittler H., Pehamberger H., Wolff K., et al. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(3):467–76. Doi: 10.1067/mjd.2000.107504.
12. Schiffner R., Schiffner-Rohe J., Landthaler M., et al. Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic nevi: clinical outcome and patient compliance. *Br J Dermatol.* 2003;149(1):79–86. Doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05409.x.
13. Fikrle T., Pizinger K., Szakos H., et al. Digital dermatoscopic follow-up of 1027 melanocytic lesions in 121 patients at risk of malignant melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(2):180–86. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04438.x.
14. Rotaru M., Nati A.E., Avramoiu I., et al. Digital dermatoscopic follow-up of 1544 melanocytic nevi. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(4):1467–72.
15. Argenziano G., Giacomel J., Zalaudek I., et al. A clinico-dermoscopic approach for skin cancer screening: recommendations involving a survey of the International Dermoscopy Society. Giuseppe Argenziano et al. *Dermatol Clin.* 2013;31(4):525–34, vii. Doi: 10.1016/j.det.2013.06.001.
16. O'Neill C.H., Scoggins C.R. Melanoma. *J Surg Oncol.* 2019;120(5):873–81. Doi: 10.1002/jso.25604.
17. Buhl T., Hansen-Hagge C., Korpas B., et al. Integrating static and dynamic features of melanoma: The DynaMel algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:27–36. Doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.731.

Поступила / Received: 08.11.2021

Принята в печать / Accepted: 13.12.2021

Автор для связи: Анна Валентиновна Миченко, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП Президента РФ; врач-дерматовенеролог, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; amichenko@mail.ru

Corresponding author: Anna V. Michenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; Dermatovenereologist, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; amichenko@mail.ru

ORCID:

Вахитова И.И., <https://orcid.org/0000-0002-2133-7222>

Миченко А.В., <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>

Титов К.С., <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>

Бражников А.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-5587-8860>

Романов Д.В., <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**акушерство
и
ГИНЕКОЛОГИЯ**

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.



Стоимость подписки на 2022 год:

Годовая подписка: 5 808 руб.

Первое полугодие: 3 234 руб.

Ознакомиться с журналом и оформить подписку Вы можете на сайте <https://ag.ahs.su/> или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41** и по e-mail: podpiska@bionika.ru

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.



Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
ПР282 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
<http://www.ural-press.ru>

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
<http://pinform.spb.ru/>

© Е.М. Маркелова, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.102-105>**Тактика ведения геронтологических пациентов с дерматологическими заболеваниями**

Е.М. Маркелова

Поликлиника № 5 УДП РФ, Москва, Россия

Management of gerontological patients with dermatological diseases

E.M. Markelova

Polyclinic № 5 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Статья носит обзорный характер и содержит актуальную информацию о характере распределения и существующих в настоящее время современных методах лечения различных дерматологических заболеваний у пожилых пациентов в средней полосе РФ. Подчеркивается, что значительное социально-экономическое и медицинское бремя онкологических заболеваний у пожилых пациентов требуют определенной онконастороженности от врачей различных специальностей. Кроме того, необходимо осуществлять персонализированный подход к лечению дерматозов у геронтологических пациентов с учетом данных анамнеза и коморбидной патологии.

Ключевые слова: пожилой пациент, дерматоз, возрастные изменения, кожа, онихомикоз, онкология, экзема, ксероз

Для цитирования: Маркелова Е.М. Тактика ведения геронтологических пациентов с дерматологическими заболеваниями. Фарматека. 2021;28(14):102–105. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.102-105

This review article presents up-to-date information on the nature of distribution and currently existing modern methods of treating various dermatological diseases in elderly patients in the Central Russia. It is emphasized that the significant socio-economic and medical burden of oncological diseases in elderly patients requires certain cancer alertness from doctors of various specialties. In addition, it is necessary to implement a personalized approach to the treatment of dermatoses in gerontological patients, taking into account the data of medical history and comorbid pathology.

Keywords: elderly patient, dermatosis, age-related changes, skin, onychomycosis, oncology, eczema, xerosis

For citations: Markelova E.M. Management of gerontological patients with dermatological diseases. *Farmateca*. 2021;28(14):102–105. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.102-105

Введение

Как в развитых, так и в развивающихся странах доля пожилых людей в структуре населения неуклонно растет, пожилое население, по классификации ВОЗ, состоит из пожилых людей в возрасте от 60 до 74 лет, старых от 75 до 89 лет и долгожителей — старше 90 лет. При этом по мере старения развивается необходимость в оказании специализированной медицинской помощи [1, 2].

Возрастные изменения кожи

С возрастом кожа претерпевает прогрессивные дегенеративные структурные и физиологические изменения, возникающие вследствие естественного старения во всех системах и органах; старение — непрерывный и неизбежный процесс, который оказывает свое влияние как на кожу, так и на придатки кожи [3]. Постепенно (по мере старения) снижаются регуляторные функции кожи, а сосудистая сеть атрофируется. Замедляется процесс деления клеток, в результате запускаются все наруше-

ния, связанные с ороговением клеток, появляется выраженный ксероз кожных покровов, теряется жидкость, которая находится во внутри- и межклеточном пространствах. Кожа у пожилых людей начинает напоминать тонкую папиросную бумагу, снижаются процессы обновления клеток, а также замедляются процессы образования эластина и коллагена, имеющиеся волокна становятся все более разреженными и беспорядочными, в связи с чем кожа теряет тургор и упругость, происходит образование заломов и морщин. Развиваются процессы иммунной недостаточности, ведущие к формированию иммунопатологических реакций, аутоиммунных процессов, кроме того, происходит атрофия сально-волосяных фолликулов, изменяется гидролипидная мантия кожи [4].

Дерматологические заболевания в геронтологии: данные исследований

По данным D.J. Pallin et al. (США), за период с 1993 по 2005 г. возросло

количество госпитализаций геронтологических пациентов с различными дерматологическими нозологиями в отделения неотложной помощи, в т.ч. зачастую в связи с различными инфекциями кожи. Количество госпитализируемых возросло с 1,2 млн в 1993 г. до 3,4 млн. в 2005-м; стоит отметить, что за тот же промежуток времени во много десятков раз развил свою активность и MRSA (метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus*) [5].

В исследованиях, проведенных в разных странах, фиксируются различные дерматологические заболевания, предположительно это связано в значительной степени и с качеством оказываемой помощи, и с результативностью проводимой диагностики. Кроме того, стоит отметить, что пациентам, достигшим возраста 70–80 лет, зачастую сложно продолжать вести достаточно активный образ жизни, а полноценные гигиенические процедуры для геронтологических пациентов оказываются весьма проблематичны-

ми в связи со старческой ареактивностью [6].

Ретроспективное поперечное исследование проведено в отделении дерматологии больницы Пулау Пинанг, Малайзия, в период с апреля по август 2019 г. В исследовании участвовали 455 человек: 231 (50,8%) мужчина и 224 (49,2) женщины, средний возраст которых составил 74,8 года. Наиболее часто встречающимися кожными заболеваниями были экзема (у 126 [27,6%]), ксероз кожи (у 63 [13,8%]), буллезный пемфигоид (у 40 [8,8%]), опоясывающий лишай (у 37 [8,1%]) и трихофития (у 35 [7,7%]). Среди исследуемой популяции наиболее часто встречающимися коморбидными заболеваниями были сахарный диабет (у 123 [27%]) пациентов, артериальная гипертензия (у 79 [17,4%]) и ишемическая болезнь сердца (у 59 [13%]). В текущем исследовании были выделены множественные факторы, увеличивающие развитие кожных заболеваний, а также влияющие на результаты лечения. Среди них были употребление алкоголя, коморбидные заболевания, полипрагмазия и полифармация в лечении основного заболевания [7].

В другом исследовании, проведенном на базе дерматологического отделения Регионального учебного центра в Северной Танзании, в период с января по апрель 2013 г. обследованы 142 пациента в возрасте 55–99 лет, средний возраст которых составил 67,5 лет. Группа различных видов экзем (43,7%) была ведущими заболеваниями. Наиболее частыми типами экземы были неклассифицированная (33,9%), атопическая (21,0%), ксеротическая (17,7%), застойная (9,7%), множественная (8,1%), себорейная (8,1%) и контактная экзема (1,6%). Вторую по частоте группу составили папуло-сквамозные заболевания (15,4%), из которых наиболее часто встречались псориаз (50,0%), красный плоский лишай (32,0%) и кератодермия (18,0%). Группа инфекционных дерматозов составила 11,3% от всех заболеваний и распределилась следующим образом: грибковые (50,0%), бактериальные (31,0%) и вирусные инфекции (19,0%).

Подгруппа грибковых инфекций распределялась следующим образом: микоз стопы (50%), разноцветный лишай

(12,5%), онихомикоз (12,5%), интертригинозный дерматит (12,5%), хромобластомикоз (12,5%). Подгруппа вирусных инфекций: опоясывающий герпес (67%), простой герпес (33%). Подгруппа бактериальных инфекций распределялась следующим образом: импетиго (60,0%) и лепра (40,0%). В группу опухолевых заболеваний (9,8% всех заболеваний) вошли саркома Капоши (43,0%), келоиды (29%) [8], грибовидный микоз (14,3%), акральная лентигинозная меланома (7,1%) и базальноклеточная карцинома (7,1%). Единственный случай базальноклеточной карциномы был у светложелтого пациента родом из Европы, но проживавшего в Танзании в течение 15 лет [9, 10].

В аналогичном исследовании группы ученых из Финляндии оценивалось распространение дерматологических заболеваний у 552 взрослых пациентов в возрасте от 70 до 93 лет. Было установлено, что почти 80% пациентов страдали хотя бы одним кожным заболеванием, которое требовало дальнейшего лечения или наблюдения. Более трети (39,1%) больных имели одновременно три и более кожных заболевания, из которых наиболее частыми оказались микоз кожи стоп (48,6%), онихомикоз (29,9%), розацеа (25,6%), актинический кератоз (22,3%) и астеатозная экзема (20,8%) [11, 12].

Наиболее распространенные дерматологические заболевания в РФ

В средней полосе РФ лидирующими из геронтологических заболеваний являются микоз кожи стоп и онихомикоз. Таким образом, стоит более подробно рассматривать основные геронтологические дерматозы и новообразования кожи в практике врача-дерматовенеролога [6].

Онихомикоз и микоз кожи стоп

Онихомикоз и микоз кожи стоп – инфекции, приводящие к изменениям ногтей, утолщению кожи, развитию онихогрифоза, причем явления онихомикоза и микоза кожи стоп – это не только косметологическая проблема, встречающаяся у 80% пациентов после 60 лет. Зачастую при длительной персистенции гриба в толще ногтевой

Рис. 1. Пациент 78 лет. Клинические проявления онихомикоза и микоза кожи стоп



пластины или кожи у пациентов развиваются боль, дискомфорт при ходьбе, образуются кровоточащие трещины, происходит отслаивание ногтевых пластин, что существенно влияет на качество жизни и физическую активность геронтологических пациентов. Перед началом лечения онихомикоза и микоза кожи стоп следует клинически оценивать и подтверждать диагноз при помощи микроскопического исследования пораженных ногтевых пластин, соскоба чешуек с гладкой кожи пациента. Для определения вида возбудителя необходимо проводить культуральное исследование или диагностику молекулярно-биологическими методами [13, 14] (рис. 1).

Для локализованной формы микоза кожи и при поражении единичных ногтевых пластин наиболее часто применяют наружную противогрибковую терапию: крем клотримазол, кетоконазол, тербинафин для гладкой кожи и лак аморолфин или циклопироксоломин для онихомикоза. Лечение должно сопровождаться постоянным уходом за кожей стоп с использованием кератолитических мазей, недопущением образования гиперкератотических разрастаний ногтевых пластин. Пациенту необходимо объяснять важность посещений подологических кабинетов для систематической обработки стоп и ногтевых пластин, а также дезинфицирующей обработки обуви. Местная терапия менее эффективна при тотальном поражении ногтевых пластин или распространенном микозе гладкой кожи, в связи с чем целесообразно начать применение системных антимикотических препаратов (тербинафин, итраконазол, кетоконазол или флуконазол), которые должны быть использованы с

Рис. 2. Плоскоклеточный рак нижней губы у женщины 86 лет



Со слов пациентки, первые элементы поражения возникли около 5 лет назад.

Рис. 3. Нодулярная форма базальноклеточного рака у женщины 72 лет



В 67 лет на коже левой височной области возник узелок светло-розового цвета, постепенно увеличивающийся в размере. Впервые пациентка обратилась к врачу, когда образование достигло 1,8 см.

осторожностью в отношении пожилых пациентов, особенно с заболеваниями печени: ведение таких пациентов должно производиться под постоянным контролем уровня препарата в плазме, а также под постоянным контролем биохимического анализа крови [15]. Необходимо уточнять у пациента наличие существующих коморбидных патологий и принимаемых лекарственных средствах, тщательно производить сбор анамнеза. Пациенты, принимающие антимикотических препаратов в сочетании с трициклическими антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, атипичными антипсихотиками, β -адреноблокаторами или тамоксифеном, должны находиться под наблюдением врача-терапевта на предмет лекарственного взаимодействия [13].

Рис. 4. Пациентка 67 лет с неосложненным опоясывающим герпесом



Новообразования и паранеопластические дерматозы

Следующее место в списке самых распространенных проблем занимают новообразования и паранеопластические дерматозы, развивающиеся в ответ на злокачественные новообразования внутренних органов и систем.

Доброкачественные пролиферативные новообразования встречаются практически у каждого пациента, достигшего возраста 65 лет. Себорейный кератоз, проявляющийся очагами пролиферации кератиноцитов и меланоцитов в результате очаговой утраты эпидермального гомеостаза, различные по виду и форме акрохордоны, сенильные гемангиомы, лентиги — все эти пролиферативные новообразования характерны для стареющей кожи и не несут злокачественного потенциала.

Злокачественные неоплазии: плоскоклеточный рак кожи (рис. 2), базальноклеточный рак кожи (рис. 3), меланома, а также редкие опухоли, такие как карцинома из клеток Меркеля и ангиосаркома, возникающие из-за суммарного повреждения ДНК и сниженной репаративной функции. Возникновение злокачественных неоплазий экспоненциально возрастает у пациентов с течением времени [6, 16, 17].

Говоря о пожилом возрасте, необходимо учитывать аллергические и зудя-

щие дерматозы — еще одну из наиболее распространенных проблем, с которой пациенты обращаются к врачу-дерматологу. Изменения структуры кожи, связанные с потерей филлагрина и развитием выраженной сухости (ксероза) кожи, астеатозная экзема, развивающаяся в зимний период, не единственные причины, которые могут вызывать зуд у геронтологических пациентов [18].

У 10–50% пациентов патогенез зуда может иметь различную этиологию. Данный симптом может быть связан с эндокринными расстройствами (сахарный диабет, тиреотоксикоз), неврологическими нарушениями, нарушениями гепатобилиарной системы: кожным зудом, ассоциированным с холестаазом, обструкцией желчевыводящих протоков. Зуд может являться паранеопластическим признаком на фоне злокачественных опухолей (лимфогранулематоз или лейкоз), проявляться как побочная реакция на лекарственные препараты. В редких случаях с учетом данного анамнеза нельзя исключать развития стертых форм чесотки, велика вероятность развития т.н. чесотки чистоплотных, которая достаточно трудно диагностируется, а самым значимым ее клиническим проявлением является зуд в ночное время [19].

VZV-опоясывающий герпес

Еще одним заболеванием, которому подвержены пациенты в возрасте старше 65 лет, является *Varicella Zoster* (VZV-опоясывающий герпес). Возникает VZV в результате нарушений, связанных с иммунной реактивностью и реактивацией герпеса, пожизненно находящегося в латентной форме в ганглиях человека, который когда-либо перенес ветряную оспу [20]. Существуют наблюдения, что у части пациентов пожилого возраста острая фаза опоясывающего герпеса протекает с незначительными признаками, при этом в большинстве случаев может развиваться постгерпетическая невралгия (ПГН) [21, 22]. ПГН — частое осложнение опоясывающего герпеса, проявляющееся выраженным болевым синдромом спустя 120 дней после перенесенного острого заболевания. Существуют рекомендации, согласно которым пациентам пожилого возраста необходимо соблюдать

достаточные дозировки противовирусной терапии (аномальные нуклеозиды: ацикловир, валацикловир и др.), чтобы значительно уменьшить и профилактировать ПГН [23] (рис. 4).

Заключение

На основании вышеизложенного врачам-дерматовенерологам необ-

ходимо учитывать складывающуюся демографическую ситуацию в мире. Значительное социально-экономическое и медицинское бремя онкологических заболеваний у пожилых пациентов требует определенной онконастороженности от врачей различных специальностей. Кроме того, необходимо осуществлять персонализирован-

ный подход к лечению дерматозов у геронтологических пациентов с учетом данных анамнеза и коморбидной патологии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астенция». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11–46. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., et al. Clinical guidelines on frailty. Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny. 2020;(1):11–46. (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-466.
2. Sinikumpu S.P., Jokelainen J., Haarala A.K., et al The High Prevalence of Skin Diseases in Adults Aged 70 and Older. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(11):2565–71. doi: 10.1111/jgs.16706.
3. Hay R.J., Fuller L.C. Global burden of skin disease in the elderly: a grand challenge to skin health. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015;150:693–98.
4. Hahnel E., Blume-Peytavi U., Trojahn C., Kottner J. Associations between skin barrier characteristics, skin conditions and health of aged nursing home residents: a multi-center prevalence and correlational study. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):263. doi: 10.1186/s12877-017-0655-5.
5. Pallin D.J., Egan D.J., Pelletier A.J., et al. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med.* 2008;51(3):291–98. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.12.004.
6. Власова А.В., Мартынов А.А. Дерматозы в практике врача-гериатра. *Фарматека.* 2018;с1:16–20. [Vlasova A.V., Martynov A.A. Dermatoses in the practice of a geriatrician. *Farmateca.* 2018;с1:16–20. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s1.16-200. (In Russ.)].
7. Akhtar A., Khan A.H., Hassali M.A.A., Zainal H. Prevalence and Treatment Outcomes of Skin Infections among Elderly Population: A Retrospective Cross-Sectional Study. *J Dermatol Treat.* 2020;32(7):778–82. doi: 10.1080/09546634.2020.1714539.
8. Jones K., Fuller C.D., Luh J.Y., et al. Case report and summary of literature: giant perineal keloids treated with post-excisional radiotherapy. *BMC Dermatol.* 2006;6:7. doi: 10.1186/1471-5945-6-7.
9. Mponda K., Masenga J. Skin diseases among elderly patients attending skin clinic at the Regional Dermatology Training Centre, Northern Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):119. doi: 10.1186/s13104-016-1933-6.
10. Jafferany M., Huynh T.V., Silverman M.A., Zaidi Z. Geriatric dermatoses: a clinical review of skin diseases in an aging population. *Int J Dermatol.* 2012;51(5):509–22. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05311.x.
11. Sinikumpu S.-P., Jokelainen J., Haarala A.K., et al. The High Prevalence of Skin Diseases in Adults Aged 70 and Older. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:2565–71. doi: 10.1111/jgs.16706.
12. Sreekantaswamy S.A., Shahin T.B., Butler D.C. COMMENTS Bridging the Gap: Commentary on The High Prevalence of Skin Diseases in Adults Aged 70 and Older. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(12):2967–68. doi: 10.1111/jgs.16874.
13. Frazier W.T., Santiago-Delgado Z.M., Stupka K.C. Onychomycosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2021;104(4):359–67.
14. Lipner S.R., Joseph W.S., Vlahovic T.C., et al. Recommendations for the Treatment of Toenail Onychomycosis in the US. *J Drugs Dermatol.* 2021;20(10):1076–84. doi: 10.36849/JDD.6291.
15. Endo J.O., Wong J.W., Norman R.A., Chang A.L.S. Geriatric dermatology: Part I. Geriatric pharmacology for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):521.e1–521.e10. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.063.
16. Rees M.J., Liao H., Spillane J., Speakman D., et al. Melanoma in the very elderly, management in patients 85years of age and over. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(5):488–93. doi: 10.1016/j.jgo.2018.01.001.
17. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3-х томах. Том 2, тл. 109. М.: Бином, 2012. С. 235–42. [Wolf K., Goldsmith L.A., Katz S.I., et al. Fitzpatrick dermatology in clinical practice. In 3 volumes. Volume 2, ch. 109. M.: Binom, 2012. P. 235–42. (In Russ.)].
18. d’Huart S., Artemevskikh E., de Malherbe A., Cudennec T. 17/17 Un prurit généralisé [Generalized pruritus]. *Soins Gerontol.* 2015;(115):43–4. French. doi: 10.1016/j.sger.2015.07.010.
19. Hamm H., Stoevesandt J., Sunderkötter C. Skabies im Alter [Scabies in old age]. *Z Gerontol Geriatr.* 2019;52(8):795–807. German. doi: 10.1007/s00391-019-01650-z.
20. Qian J., Macartney K., Heywood A.E., et al. Risk of recurrent herpes zoster in a population-based cohort study of older adults. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):611–18. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1013.
21. Yao H., Zhu C., Liu L. and Hu H. Different dosages of valaciclovir for the treatment of herpes zoster in adults: A randomized clinical study. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46:717–23. doi: 10.1111/jcpt.133366.
22. Gruver C., Guthmiller K.B. Postherpetic Neuralgia. 2021 Jun 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
23. Batram M., Witte J., Schwarz M., et al Burden of Herpes Zoster in Adult Patients with Underlying Conditions: Analysis of German Claims Data, 2007–18. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(3):1009–26. doi: 10.1007/s13555-021-00535-7.

Получена / Received: 09.10.2021

Принята в печать / Accepted: 29.11.2021

Автор для связи: Екатерина Максимовна Маркелова, врач-дерматовенеролог, косметолог, Поликлиника № 5 УДП РФ, Москва, Россия; genslerkatya@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5937-606X>

Corresponding author: Ekaterina M. Markelova, Dermatovenerologist, Cosmetologist, Polyclinic № 5 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia; genslerkatya@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5937-606X>

© Д.О. Ладыгина, А.В. Железнякова, 2021
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.106-111>

Дерматозы у пациентов с сахарным диабетом в пожилом возрасте

Д.О. Ладыгина¹, А.В. Железнякова²

¹ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Dermatoses in elderly diabetic patients

D.O. Ladygina¹, A.V. Zheleznyakova²

¹ Central Clinical Hospital with a polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Сахарный диабет (СД) – распространенное хроническое возраст-ассоциированное заболевание, принимающее масштабы неинфекционной эпидемии во всем мире, поражающее множество органов, включая кожу. При СД могут быть совершенно различные дерматологические проявления, которые отличаются по тяжести, патогенезу, степени проявления. В статье представлены данные о наиболее часто встречающихся дерматозах у пациентов с СД в пожилом возрасте, обозначены основные звенья их патогенеза и методы диагностики. Поскольку поражения кожи при СД у людей старшей возрастной группы способны вызывать определенные трудности в диагностике и выборе терапевтической тактики, отмечены особенности лечения и необходимость объединения усилий врачей различных специальностей для достижения цели лечения: эндокринолога, дерматолога, хирурга, аллерголога, геронтолога.

Ключевые слова: сахарный диабет, дерматоз

Для цитирования: Ладыгина Д.О., Железнякова А.В. Дерматозы у пациентов с сахарным диабетом в пожилом возрасте. Фарматека. 2021;28(14):106–111. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.106-111

Diabetes mellitus (DM) is a common chronic age-associated disease, which is becoming a non-infectious epidemic worldwide, and affects many organs, including the skin. Diabetic patients can have completely different dermatological manifestations, which differ in severity, pathogenesis, and degree of manifestation. The article presents data on the most common dermatoses in elderly diabetic patients; identifies the main links of their pathogenesis and diagnostic methods. Considering the fact that skin lesions in elderly diabetic patients can cause certain difficulties in diagnosis and choice of therapeutic tactics, the features of treatment and the need to combine the efforts of doctors of various specialties (endocrinologist, dermatologist, surgeon, allergologist, gerontologist) to achieve the goal of treatment are discussed.

Keywords: diabetes mellitus, dermatosis

For citations: Ladygina D.O., Zheleznyakova A.V. Dermatoses in elderly diabetic patients. Farmateka. 2021;28(14):106–111. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.106-111

Актуальность проблемы

Сахарный диабет (СД) является неинфекционным заболеванием, принимающим характер эпидемии в современном мире. В связи с развитием технологий и медицины продолжительность жизни людей увеличивается, население Земли неуклонно стареет, что в свою очередь сказывается на численности пациентов с СД 2 типа (СД2), который по праву считается возраст-ассоциированным.

По данным Международной федерации диабета, численность пациентов с СД в мире достигла 463 млн в 2019 г., а к 2045 г. ожидается увеличение на 51% – до 700 млн человек, при этом 1 из 5 пациентов с СД находится в старшей возрастной группе >65 лет (136 млн) [1]. В России распространенность СД, по данным регистра 2020 г., составила 3,23% населения (4,8 млн), при этом

более половины всех пациентов с СД старше 65 лет – 2,7 млн [2].

СД поражает множество органов, включая кожу. По данным литературы, кожное осложнение СД встречается у 30–70% пациентов в течение жизни [3]. В основе формирования различных высыпаний на коже лежат разнообразные патоморфологические процессы, происходящие в эпидермисе, дерме, гиподерме, совокупность которых может быть специфичной для того или иного дерматоза.

Актуальным представляется изучение дерматозов у пациентов с СД в пожилом возрасте и эффективных методов воздействия на них. Такие пациенты требуют особого диагностического и лечебного подхода. Терапия пожилых – сложная задача для врачей многих специальностей из-за сопутствующих заболеваний, полипрагмазии, особен-

ностей функционального и психосоциального статуса пациентов. Больные старческого возраста нередко одиноки, социально изолированы и беспомощны, часто маломобильны и «не доходят» до узких специалистов (врачей-дерматологов) для определения тактики лечения тех или иных поражений кожи при СД. Поэтому особенности протекания и лечения основных поражений кожи при СД важно знать и уметь диагностировать врачам первичного звена в плане оказания своевременной медицинской помощи.

Основную роль в развитии дерматозов у пожилых при СД отводят глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, повышению окислительного стресса и хронического воспаления, как следствие – возникновению сосудистых и трофических изменений [4], что приводит к структурным изменениям в дерме,

эпидермисе, фолликулах и потовых железах. В течение заболевания накапливаются конечные продукты гликирования, ускоряется химическое старение белков ткани кожи (коллагена, кристаллина, эластина и др.), изменяется проницаемость стенок сосудов и микроциркуляция [5]. Сочетание диабетической нейропатии, микро- и макроангиопатий, нарушений местного и общего иммунитета приводит к появлению различных видов сыпи, пигментных пятен, изъязвлений, а также к гнойно-септическим осложнениям. Как правило, поражения кожи при СД характеризуются длительным хроническим течением, наличием обострений и трудностями медикаментозного лечения.

У лиц пожилого и старческого возраста с СД также существуют дополнительные факторы, способствующие росту инсулинорезистентности: употребление в пищу более калорийной пищи, полуфабрикатов, проблемы с перевариванием, снижение физической активности, мышечной массы и ее силы, развитие саркопении, прием лекарственных препаратов, негативно влияющих на метаболизм. При этом течение СД у лиц пожилого возраста часто осложняется гериатрическим синдромом, включающим совокупность когнитивных нарушений, старческой слабости, депрессии, функциональных расстройств и падений, полиморбидности [6].

В литературе описано более 30 видов дерматозов при СД [7], которые ряд авторов условно разделяют на 3 и более групп. В основе классификаций лежат клиническая характеристика и некоторые аспекты патогенеза кожных изменений, среди которых выделяют:

1. Первичные дерматозы, возникшие вследствие развития диабетических ангиопатий и метаболических нарушений (черный акантоз, липоидный некробиоз, диабетические дерматопатии, диабетический ксантоматоз, диабетические пузыри и др.);
2. Вторичные – при присоединении бактериальной или грибковой инфекции;
3. Дерматозы, возникающие на фоне лечения медикаментозными препаратами (экзематозные, аллергические, побочные реакции, в т.ч. крапивница, токсикодермия, постинъ-

Рис. 1. Черный акантоз (*acanthosis nigricans*)



екционные липодистрофии) [8]. Другие авторы условно разбивают большой пул дерматозов первой группы на дерматозы, связанные с СД и инсулинорезистентностью, и отдельно выносят дерматозы, ассоциированные с хроническими осложнениями СД (микро-, макроангиопатиями, нейропатией) [9, 10].

Поражения кожи при СД

Черный акантоз (ЧА – *acanthosis nigricans*) – это состояние кожи, при котором один или несколько участков становятся темнее и толще, появляется гиперпигментация с гиперкератозом (рис. 1). Это классическое дерматологическое проявление СД, внешне похожее на «грязную» кожу. Он проявляется в виде множественных, плохо разграниченных бляшек с гиперпигментацией от серого до темно-коричневого цвета и утолщенной бархатистой или бородавчатой текстурой. ЧА встречается у 1% представителей европеоидной расы одинаково часто у мужчин и женщин всех возрастов, при этом значительно чаще встречается у лиц с более темным цветом кожи (широко представлен у афро- и латиноамериканцев) [11].

Первый зарегистрированный случай ЧА был описан P.G. Unna и S. Pollitzer в 1889 г. в Германии. К 1909 г. были описаны приблизительно 50 пациентов с таким диагнозом. В 1976 г. С. R. Kahn et al. опубликовали свое знаменитое исследование, в котором впервые была выявлена связь резистентности к инсулину и данным состоянием кожи [12].

ЧА не самостоятельное заболевание, а симптом эндокринопатий с развитием инсулинорезистентности: акромегалии, синдрома Кушинга, ожирения, синдрома поликистозных яичников и дисфункции щитовидной железы.

Семейное ожирение, определенные злокачественные опухоли, в основном аденокарциномы органов желудочно-кишечного тракта и другие карциномы, могут сами по себе вырабатывать инсулиноподобные факторы роста и таким образом вызывать развитие ЧА [13].

Патогенез ЧА до конца не изучен. Основная теория заключается в том, что в условиях инсулинорезистентности стимулируется пролиферация эпидермальных кератиноцитов и дермальных фибробластов инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) [13].

Классически ЧА симметрично расположен на участках кожи, которые подвергаются регулярному трению в естественных складках, таких как подмышечные впадины, локти, складки под грудью, а также на задней части шеи, около пупка и в области паха. Пораженные участки обычно не беспокоят пациентов, однако может возникать зуд и неприятный запах. Особенность данного дерматоза у пациентов пожилого возраста заключается в диагностике нарушения углеводного обмена при появлении ЧА, что важно знать врачам первичного звена.

При микроскопии кожи выявляется утолщение шиповатого слоя в результате повышения скорости пролиферации кератиноцитов базального и супрабазальных слоев эпидермиса с повышением в них энергетического обмена и митотической активности, формируется гиперкератоз и эпидермальный папилломатоз с акантозом. Изменения пигментации кожи являются следствием гиперкератоза и не связаны с синтезом меланина, как правило, появляются медленно – в течение нескольких месяцев или лет.

При лечении ЧА основная цель состоит в снижении инсулинорезистентно-

Рис. 2. Липоидный некробиоз



сти, компенсации углеводного обмена при СД, изменении образа жизни, привычек питания, повышении физической активности и снижении массы тела. На этом фоне изменения кожи могут регрессировать. Первичная дерматологическая терапия обычно неэффективна, особенно у пациентов с генерализованным поражением. Однако у пациентов с утолщенными или мацерированными участками кожи для облегчения симптомов можно использовать пероральные ретиноиды или местные кератолитики, такие как лактат аммония, ретиноевая или салициловая кислоты, применение лечения лазером [14].

Липоидный некробиоз (ЛН) – хронический дерматоз, в основе которого лежат метаболические и микроциркуляторные нарушения, характеризующиеся дегенерацией коллагена (рис. 2) [15]. Он характеризуется отложением липоидов в участках дермы, где имеется дегенерация или некробиоз коллагена. Это не осложнение СД как таковое, но состояние, прочно с ним ассоциированное.

Заболевание было описано М. Оппенгеймом в 1929 г. и названо «*dermatitis atrophicans lipoidica diabetica*». При дальнейшем изучении стало очевидно, что данный дерматоз может развиваться и у пациентов без СД. Распространенность ЛН среди взрослых пациентов с СД составляет от 0,1 до 3%, по разным данным, у женщин встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин, дебют наблюдается в возрасте от 20 до 60 лет, при этом может развиваться как у детей, так и у лиц старшего возраста.

Этиология ЛН недостаточно изучена, патогенез многофакторный. На данный

момент основной причиной признается нарушение экспрессии транспортера глюкозы GLUT-1 в фибробластах [16]. Это приводит к дегенерации коллагена, потере чувствительности клеток к инсулину, структурным изменениям дермы. Без травмирования или изъязвления ЛН не вызывает никаких субъективных ощущений у пациентов.

ЛН характеризуется ограниченными очагами некробиоза соединительной ткани, дегенерацией коллагена и эластина, гранулематозным воспалением нижних слоев дермы, утолщением стенок мелких сосудов кожи, что приводит к тканевой гипоксии. Подобная трансформация стенок сосудов напоминает такие же изменения при других диабетических микроангиопатиях.

Основные элементы при ЛН представлены в виде пятен, бляшек 2–10 см в диаметре красно-коричневого цвета, возвышающихся над поверхностью здоровой кожи, склонных к росту по периферии и слиянию друг с другом. Типичные очаги локализуются на передней поверхности голени, имеют четкие границы, при этом поражение чаще билатеральное и симметричное, но очаги могут быть и на любых других участках тела. На поверхности может наблюдаться легкое шелушение, в основании при пальпации определяется небольшая инфильтрация. Очаги ЛН при травматическом повреждении могут изъязвляться. После эпителизации язв кожа приобретает бугристый вид с признаками рубцовой атрофии.

Диагноз ЛН базируется на результатах биопсии, а также клинического,

биохимического и гистологического обследования пациента. Все более широкое распространение в дерматологии в последние годы получает метод ультразвукового сканирования кожи.

Среди всех дерматозов, ассоциированных с СД, именно ЛН при наличии хронических раневых дефектов чаще всего вызывает трудности у врачей различных специальностей (эндокринологов, хирургов, дерматологов) в дифференциальной диагностике и выборе терапевтической тактики [15]. Наиболее сложна дифференциальная диагностика ЛН и диссеминированной кольцевидной гранулемы у лиц старше 50 лет.

На сегодняшний день не существует методов лечения ЛН, эффективность которых была бы доказана. Направления терапии включают коррекцию нарушений углеводного обмена, реологических свойств крови, нормализацию показателей микроциркуляции, противовоспалительную терапию. Для симптоматического лечения активных поражений ЛН, как правило, местно применяются препараты глюкокортикоидов в виде мазей. В литературе описано успешное применение циклоsporина, инфликсимаба, пентоксифиллина, противомаларийных средств (например, гидроксихлорохина), дипиридамола и низкодозированного аспирина [17]. При язвенных поражениях важен надлежащий уход за раной, это часто включает местные антибиотики, защиту уязвимых участков кожи, смягчающие средства и компрессионные повязки. В тяжелых случаях (например, при изъязвлении, инфицировании) применяется хирургическое лечение. Некоторые язвенные поражения можно лечить с помощью пересадки кожи.

Диабетическая дерматопатия (ДД) проявляется множественными гиперпигментными пятнами округлой формы на разгибательной поверхности нижних конечностей размером 0,5–2 см (рис. 3). Это наиболее часто встречающееся кожное заболевание при СД. Данный дерматоз еще называют «пятнистая голень». Он впервые был описан и предложен в качестве маркера СД в 1964 г. [18].

ДД начинается с папулезных высыпаний. Далее формируются множественные округлые атрофиче-

ские красновато-коричневые пятна на передней поверхности голени в местах небольших поверхностных травм, пятна могут шелушиться [19]. ДД чаще встречается у мужчин и лиц старше 50 лет. Элементы имеют бессимптомное течение и исчезают через 1–2 года, оставляя после себя небольшую атрофию или гипопигментацию.

ДД – это клинический диагноз, который не требует биопсии кожи. Гистологически ДД довольно неспецифична, характеризуется лимфоцитарными инфильтратами, окружающими сосудистую сеть, переполненными кровеносными сосудами в сосочковом слое дермы и дисперсными отложениями гемосидерина. Существует прямая корреляционная связь между выраженностью ДД и тяжестью микроангиопатий, таких как диабетические ретинопатия и нефропатия. Также была выявлена связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Особенностью данного дерматоза у пожилых является то, что при проявлении характерных пятен на голени лечащий врач должен рекомендовать внеочередное офтальмологическое обследование пациента, чтобы не пропустить прогрессирование диабетической ретинопатии. А в динамике контролировать статус диабетической нефропатии, уровень креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации и альбуминурию.

Лечения обычно не требуется из-за бессимптомного и саморазрешающегося характера высыпаний. В связи с тем, что ДД часто возникает в контексте микрососудистых осложнений СД и длительной персистенции нейропатии, пациенты нуждаются в обследовании и более тщательном наблюдении за этими осложнениями.

Эруптивные ксантомы – это клиническое проявление гипертриглицеридемии, обычно связанное с уровнем триглицеридов в сыворотке выше 2,0 мг/дл [20]. В связи с тем, что при СД2 у большинства пациентов (75% и более), имеется нарушение липидного обмена [21], развитие данного дерматоза распространено среди пожилых пациентов этой когорты, по некоторым данным, до 2% пациентов с СД имеют характерные поражения кожи,

которые иногда служат первым признаком СД. Аналогичные высыпания также характерны для заболеваний, ассоциированных с гиперлипидемиями, такими как желчнокаменная болезнь, билиарный цирроз, новообразования печени, хроническая почечная недостаточность, алкоголизм, гипотиреоз.

У пациентов с СД ксантоматоз чаще представлен множественной узелковой формой (эруптивные ксантомы), мелкими красновато-желтыми папулами размером 1–4 мм с четкими границами (рис. 4). Преимущественная локализация – кожа сгибательных и разгибательных поверхностей конечностей, груди, лица, шеи. Гистологически в дерме обнаруживается скопление ксантомных (пенистых) клеток, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. В дальнейшем фиброзная ткань замещает пенистые клетки. Ксантоматоз обычно протекает бессимптомно, но может быть зудящим или болезненным.

Лечение дерматоза направлено на коррекцию гиперлипидемии. Клиническая значимость ксантом при СД у пожилых пациентов состоит в том, чтобы побудить врача любой специальности обратить внимание на уровень триглицеридов сыворотки, назначить необходимое лечение.

Диабетический буллез – невоспалительное поражение кожи, субэпидермальный буллезный дерматоз (рис. 5), который проявляется у людей с СД. Впервые пузыри в качестве одного из вариантов поражений кожи при СД наблюдал Д. Крагер в 1930 г. [22]. Данный дерматоз преимущественно возникает при длительном течении СД у пожилых людей на фоне других диабетических осложнений (нейропатии, нефропатии и ретинопатии) [23]. Значительно чаще встречается у пациентов мужского пола, начинается в возрасте от 50 до 70 лет.

Характерно быстрое возникновение дерматоза вследствие акантолиза на фоне микроангиопатий, после формирования пузыри увеличиваются в размерах от 0,5 до 5 см и более. Они безболезненны, заживают без рубцевания самопроизвольно через 2–6 недель.

В отсутствие инфицирования специфического лечения не требуется.

Рис. 3. Диабетическая дермопатия



Рис. 4. Диабетический ксантоматоз. Эруптивные ксантомы



Рис. 5. Диабетический буллез



У пожилых пациентов очень важно защищать пораженные участки кожи от вторичной бактериальной инфекции. Диабетические пузыри следует дифференцировать с группой пузырных дерматозов и потертозиями.

Диабетическая склередема – это заболевание соединительной ткани, связанное с СД, впервые описанное А. Buschke в 1900 г. [24]. Склередема развивается на коже в верхней части спины, плеч и шеи (рис. 6), встречается у пациентов с длительным анамнезом СД в сочетании с ожирением. Распространенность при СД составляет 2,5–14% [22]. Данный дерматоз характеризуется диффузными симме-

Рис. 6. Диабетическая склередема (scleredema diabetocorum)



тричными индуративными изменениями кожи (утолщением), без четких границ поражения. В патогенезе описывают утолщение пучков коллагена и повышение отложения гликозаминогликанов, гистологически выявляют утолщенную ретикулярную дерму с окружающим мушинозным инфильтратом, без отека или склероза. Пожилые пациенты с СД могут испытывать снижение чувствительности в области пораженных участков кожи, при прогрессировании заболевания появляются затруднения движений верхних конечностей и шеи.

Описано множество терапевтических вариантов лечения склередымы с разной эффективностью. Некоторые из этих методов лечения включают фототерапию, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды, внутривенное введение иммуноглобулина и электронно-лучевую терапию [25]. Независимо от других методов лечения физиотерапия является одним из основных терапевтических методов для пожилых пациентов со склередемой и ограниченной подвижностью.

Другим проявлением изменений кожи при СД, подобным склеродермии, является ограниченная подвижность суставов из-за диабетического утолщения кожи. Развивается приблизительно у 8–36% пациентов с СД [3]. Гистологически при этом определяются повышение активности фибробластов, утолщение коллагеновых волокон, их дезорганизация и расщепление. Это состояние, несомненно, оказывает влияние на качество жизни, т.к. ограничивает подвижность рук. Целесообразно рекомендовать пациентам необходимость строгого гликемического контроля.

Другие поражения кожи при СД

Очень часто у пожилых пациентов с СД (до 40%) наблюдается бессимптомное изменение цвета кожи или ногтей на желтый цвет. Эти доброкачественные изменения обычно затрагивают ладони, подошвы, лицо или ноготь первого пальца ноги. Патогенез остается спорным, но основное объяснение механизма пожелтения заключается в накоплении конечных продуктов нарушенного метаболизма (каротина, гликозилированных белков) [3]. Следует подчеркнуть, что желтый цвет ногтей при СД необходимо дифференцировать с такими заболеваниями, как онихомикозы, при которых тактика ведения пациентов будет совершенно разной.

Пожилым пациентам важно поддерживать целостности кожи, ее эластичность. Избыточную сухость кожи, обусловленную как возрастными изменениями, так и диабетологическими, необходимо устранять с помощью увлажняющих кремов с высоким содержанием мочевины.

На фоне СД у пожилых пациентов наблюдается высокая частота (до 45%) грибковых инфекций. Развитию и прогрессированию заболевания сопутствуют такие факторы, как нарушение микроциркуляции, гипергликемия, снижение иммунного статуса, сухость кожи, трофические изменения в связи со старением организма в целом. Следует отметить, что 80% регистрируемого кандидоза кожи приходится на пациентов с СД [26]. Пациенты с рецидивами кандидоза должны быть обследованы на наличие у них нарушений углеводного обмена. Очаги кандидоза локализуются преимущественно в складках кожи, межпальцевых промежутках, на слизистых оболочках, гениталиях, часто поражается кожа стоп, выявляются онихомикозы.

Диагноз микоза должен основываться на данных клинического исследования и результатах бактериологического исследования соскоба пораженной кожи.

На фоне СД тяжелее протекают такие дерматологические заболевания, как псориаз, красный плоский лишай, кожные бактериальные инфекции. Стафилококковый фолликулит или кожные абсцессы у пациентов данной

когорты подробно описаны и лечатся с помощью антибиотиков и хирургического дренирования абсцессов. Большой пул пожилых пациентов с длительным анамнезом СД страдают от синдрома диабетической стопы с нарушениями целостности кожи. Поздние стадии диабетической нейропатии с полной или частичной потерей чувствительности препятствует распознаванию повреждения.

Заключение

Численность пожилых пациентов с СД непреклонно увеличивается вследствие старения населения. Увеличивается и распространенность кожных заболеваний у пациентов данной когорты, т.к. метаболические нарушения служат пусковым механизмом развития многих дерматозов. С учетом разнообразия кожной патологии при СД важно отличать заболевания, прямо связанные с СД, от тех, которые могут встречаться и при другой патологии.

Поражения кожи при СД у людей старшей возрастной группы способны вызывать определенные трудности в диагностике и выборе терапевтической тактики. Основная задача лечения поражений кожи при СД в старости – это комплексная оценка состояния пациента, нутритивного статуса, компенсация углеводного обмена, коррекция сопутствующих заболеваний. Положительные результаты у пожилых людей обеспечивают командный подход не только медицинского персонала, но также членов семьи и общества. Необходимо объединение усилий для достижения цели лечения команды врачей различных специальностей (терапевта, эндокринолога, дерматолога, геронтолога, хирурга, невропатолога и др.).

Вклад авторов. Все авторы внесли равнозначный вклад в написание текста статьи.

Contribution of authors. All authors made an equal contribution to the writing of the text of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–21 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Sakharnyi diabet=Diab Mellit.* 2021;24(3):204–21. (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM12759.
3. Rosen J., Yosipovitch G. Skin Manifestations of Diabetes Mellitus. In: K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth. (MA): MDText.com, Inc.; January 4, 2018.
4. Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. и др. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):91–7. [Boytsov S.A., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., et al. Insulin resistance: good or evil? mechanisms of development and association with age-related vascular changes. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2013;12(4):91–7. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1728-8800-2013-4-91-97.
5. Петрайкина Е.Е. Значение гликированных белков при кожных осложнениях у детей с сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2000;3(3):43–4. [Petraykina E.E. The value of glycosylated proteins in skin complications in children with type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet=Diabetes Mellitus.* 2000;3(3):43–4. (In Russ.).] Doi: 10.14341/2072-0351-6203.
6. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Сахарный диабет: управление рисками в пожилом и старческом возрасте. Русский медицинский журнал. 2017;25:1855–9. [Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Diabetes mellitus: risk management in the elderly and senile patients. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2017;25:1855–59. (In Russ.).]
7. Bustan R.S., Wasim D., Yderstræde K.B., Bygum A. Specific skin signs as a cutaneous marker of diabetes mellitus and the prediabetic state – a systematic review. *Dan Med J.* 2017;64(1):A5316.
8. Рузиева С.Х. Дерматологические проявления эндокринных заболеваний. Вестник современных исследований. 2018;6.1(21):85–90. [Ruzieva S.Kh. Dermatological manifestations of endocrine diseases. *Vestnik sovremennykh issledovaniy.* 2018;6.1(21):85–90. (In Russ.).]
9. Хлебникова А.Н., Марычева Н.В. Особенности наружной терапии патологии кожи у больных сахарным диабетом. Клиническая дерматология и венерология. 2011;(6):52–8. [Khlebnikova A.N., Marycheva N.V. Features of external therapy of skin pathology in patients with diabetes mellitus. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2011;(6):52–8. (In Russ.).]
10. Mendes A.L., Miot H.A., Haddad V. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):8–20. Doi: 10.1590/abd1806-4841.20175514.
11. Bhagyanathan M., Dhayanithy D., Parambath V.A., Bijayraj R. Acanthosis nigricans: A screening test for insulin resistance—An important risk factor for diabetes mellitus type-2. *J. Family Med Prim Care.* 2017;6(1):43. Doi: 10.4103/2249-4863.214961.
12. Kahn C.R., Flier J.S., Bar R.S., et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med.* 1976;294(14):739–45. Doi: 10.1056/NEJM197604012941401.
13. Hermanns-Lê T., Scheen A., Piérard G.E. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(3):199–203. Doi: 10.2165/00128071-200405030-00008.
14. Ehsani A., Noormohammadpour P., Goodarzi A., et al. Comparison of long-pulsed alexandrite laser and topical tretinoin-ammonium lactate in axillary acanthosis nigricans: A case series of patients in a before- after trial. *Casp J Int Med.* 2016;7(4):290.
15. Токмакова А.Ю., Семенова Д.А., Зайцева Е.Л. Поражения кожи при сахарном диабете: клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика, особенности лечения. *Consilium Medicum.* 2020;22(7):64–8. [Tokmakova A.Yu., Semenova D.A., Zaitseva E.L. Skin lesions in diabetes mellitus: clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, features of treatment. *Consilium Medicum.* 2020;22(7):64–8. (In Russ.).] Doi: 10.26442/20751753.2020.7.200315.
16. Holland C., Givens V., Smoller B.R. Expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipoidica. *J Cutan Pathol.* 2001;28(6):287–90. doi: 10.1034/j.1600-0560.2001.028006287.x.
17. Reid S.D., Ladizinski B., Lee K., et al. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):783–91. Doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.034.
18. Morgan A.J., Schwartz R.A. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):447–51. Doi: 10.1016/j.jaad.2007.11.013.
19. McCASH S., Emanuel P.O. Defining diabetic dermopathy. *J Dermatol.* 2011;38(10):988–92. Doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01251.x.
20. Ales Z., Zeman M., Slaby A., Vecka M. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomed Papers.* 2014;158(2):181–88. Doi: 10.5507/bp.2014.016.
21. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetol.* 2015;58(5):886–99. Doi: 10.1007/s00125-015-3525-8.
22. Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Родионова Т.И. и др. Дерматологические проявления сахарного диабета. Современные проблемы науки и образования. 2014;2:371. [Shtoda Yu.M., Slesarenko N.A., Rodionova T.I., et al. Dermatological manifestations of diabetes mellitus. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014;2:371. (In Russ.).]
23. Sonani H., Abdul Salim S., Garla V.V., et al. Bullosis Diabeticorum: A Rare Presentation with Immunoglobulin G (IgG) Deposition Related Vasculopathy. Case Report and Focused Review. *Am J Case Rep.* 2018;19:52–6. Doi: 10.12659/ajcr.905452.
24. Martín C., Requena L., Manrique K., et al. Scleroderma Diabeticorum in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Case Rep. Endocrinol.* 2011;2011:560273. Doi: 10.1155/2011/560273.
25. Ferrelli C., Gasparini G., Parodi A., et al. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2017;53(3):306–36. Doi: 10.1007/s12016-017-8625-4.
26. Корсунская И.М., Тамразова О.Б. Лечение кандидоза гладкой кожи у пациентов с соматической патологией. *Consilium Medicum.* 2004;(5):18–20. [Korsunskaya I.M., Tamrazova O.B. Treatment of smooth skin candidiasis in patients with somatic pathology. *Consilium Medicum.* 2004;(5):18–20. (In Russ.).]

Поступила / Received: 19.10.2021

Принята в печать / Accepted: 26.11.2021

Автор для связи: Анна Викторовна Железнякова, к.м.н., старший науч. сотр., НМИЦ эндокринологии, Москва, Россия; azhelez@gmail.comCorresponding author: Anna V. Zheleznyakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia; azhelez@gmail.com

ORCID/eLibrary SPIN-код:

Д.О. Ладыгина, <https://orcid.org/0000-0001-6418-7060>; eLibrary SPIN-код: 7958-9435А.В. Железнякова, <https://orcid.org/0000-0002-9524-0124>; eLibrary SPIN-код: 8102-1779

© Л.С. Круглова, А.А. Хотко, Н.С. Руднева, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.112-119>

Достижимы ли цели терапии псориаза в реальной клинической практике?

Л.С. Круглова¹, А.А. Хотко², Н.С. Руднева³

¹ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

² Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Россия

³ Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Тула, Россия

Are the goals of psoriasis treatment achievable in real clinical practice?

L.S. Kruglova¹, A.A. Khotko², N.S. Rudneva³

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

³ Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Tula, Russia

Тяжелые формы псориаза очень часто ассоциируют с коморбидной патологией. При этом коморбидная патология утяжеляет течение псориаза и снижает эффективность терапии, в частности, базисными противовоспалительными, а также биологическими препаратами. Многим пациентам с коморбидной патологией в качестве терапии тяжелого псориаза могут быть показаны только препараты биологической терапии из-за относительных противопоказаний к другим препаратам системной терапии псориаза. Пациенты, страдающие псориазом и коморбидной патологией, должны вестись дерматологами и смежными специалистами: эндокринологами, кардиологами, диетологами, врачами лечебной физкультуры для коррекции состояний, утяжеляющих течение псориаза и отрицательно сказывающихся на терапевтическом эффекте системных препаратов. Препарат гуселькумаб активно внедряется в практику дерматовенерологов для лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения. Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность препарата гуселькумаб для пациентов с коморбидной патологией, а также достижения PASI-90 и -100 в отношении больных тяжелым псориазом. Лечение переносилось хорошо, нежелательных явлений в течение терапии не выявлено. Данные клинических исследований и практический опыт применения определяют выбор гуселькумаба как препарата с лучшим на текущий период профилем эффективности, устойчивым профилем безопасности и возможности применения пациентами с сочетанной коморбидной патологией.

Ключевые слова: псориаз, коморбидная патология, генно-инженерные препараты, блокатор интерлейкина-23, гуселькумаб, эффективность, безопасность

Для цитирования: Круглова Л.С., Хотко А.А., Руднева Н.С. Достижимы ли цели терапии псориаза в реальной клинической практике? Фарматека. 2021;28(14):112–119. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.112-119

Severe forms of psoriasis are very often associated with comorbid pathology. At the same time, comorbid pathology aggravates the course of psoriasis and reduces the effectiveness of therapy, in particular, with disease-modifying and biological drugs. In many patients with comorbid pathology, only biological therapy drugs can be used as therapy for severe psoriasis due to relative contraindications for other drugs for systemic therapy of psoriasis. Psoriatic patients with comorbid pathology should be managed by dermatologists and related specialists: endocrinologists, cardiologists, nutritionists, physiotherapy specialists to correct conditions that worsen the course of psoriasis and negatively affect the therapeutic effect of systemic drugs. The drug guselkumab is actively introduced into the practice of dermatovenerologists for the treatment of moderate and severe psoriasis. The presented clinical cases demonstrate the high efficacy of guselkumab in patients with comorbid pathology, as well as in achieving PASI 90 and PASI 100 in patients with severe psoriasis. The treatment was well tolerated; no adverse events were found during therapy. The data of clinical studies and practical experience of use determine the choice of guselkumab as a drug with the best efficacy profile for the current period, a stable safety profile and the possibility of using in patients with combined comorbid pathology.

Keywords: psoriasis, comorbid pathology, genetically engineered drugs, interleukin-23 blocker, guselkumab, efficacy, safety

For citations: Kruglova L.S., Khotko A.A., Rudneva N.S. Are the goals of psoriasis treatment achievable in real clinical practice? Farmateka. 2021;28(14):112–119. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.112-119

Актуальность проблемы

Псориаз – один из самых распространенных дерматозов на планете: по статистике, заболеваемость псориазом в мире варьируется от 0,6 до 4,8% [1]. Известно, что в развитии данного дерматоза важную роль играют нарушения функций иммунной, эндокринной,

нервной систем, а также наследственность. Провоцирующими факторами могут быть психоэмоциональные факторы, инфекции, злоупотребление алкоголем, прием ряда лекарственных средств. Описано порядка 10 генов (PSORS), наличие которых предрасполагает к развитию заболевания [1].

На сегодняшний день активно изучается взаимосвязь системного воспаления при псориазе и коморбидных патологий. До начала 1980 гг. псориаз рассматривали исключительно как дерматоз, характеризующийся избыточной пролиферацией кератиноцитов. Позднее была доказана положи-

тельная роль иммуносупрессии в отношении динамики псориаза, и его стали рассматривать как системное иммуноопосредованное заболевание [2]. В дальнейшем была открыта ключевая роль Th17-лимфоцитов, интерлейкина-23 (ИЛ-23) – сигнального пути и ИЛ-17А в патогенезе псориаза и псориазического артрита, что привело к пониманию наличия системного воспалительного процесса, управляемого цитокинами [3]. Так, современная модель псориаза учитывает генетическую составляющую, которая при воздействии триггерных факторов реализуется типичными кожными проявлениями, при этом возможно наличие различных генотипических вариантов псориаза и ассоциации с коморбидной патологией. При псориазе отмечается активация генов, кодирующих рецептор интерлейкина-23 (ИЛ-23R), интерлейкина-12 (ИЛ-12R), кластер генов ИЛ-4–ИЛ-13, белок-313 (ZNF313), CDKAL1, PTPN22, TNFAIP3 и ERAP1 [4]. Многие из вышеперечисленных генов играют роль в контроле и модификации иммунного ответа, который является ключевым фактором в развитии не только псориаза, но и других иммуноопосредованных заболеваний. Например, кластеры генов ИЛ-12, -23 и ИЛ-4–ИЛ-13 связаны с дифференцировкой Т-хелперов клеточными иммунными реакциями и развитием таких аутоиммунных заболеваний, как псориазический артрит, болезнь Бехтерева–Штрюмпелля–Мари, болезнь Крона [4]. Ассоциированный с псориазом, ген TNFAIP3, участвующий в передаче сигнала через транскрипционный фактор NFκB, также служит фактором риска при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и сахарном диабете 1 типа [5].

Среди коморбидностей псориаза наиболее часто встречаются метаболические нарушения (метаболический синдром – 30–40%, сахарный диабет 2 типа – 12%), псориазический артрит (27–35%), кардиоваскулярные заболевания (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия – 20–25%), патология гепатобилиарной системы (до 50%), язвенно-некротические поражения желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания

кишечника и болезнь Крона – 2–4%), а также функциональные и органические расстройства ЦНС (депрессивные состояния – 15–18%) [6, 7]. Связующим звеном при наличии псориаза и коморбидной патологии рассматривается модель системного воспаления и ангиопатии [8]. Таким образом, псориаз следует рассматривать не изолированно, а в комплексе с его наиболее часто выявляемыми коморбидными заболеваниями.

Под коморбидностью (лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь) подразумевают наличие дополнительных хронических заболеваний (транснозологическая коморбидность) или синдромов (транссиндромальная коморбидность), патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [9]. В среднем в популяции число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом: с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше [1].

Коморбидностью, с одной стороны, и фактором риска развития сопутствующей соматической патологии, с другой, является метаболический синдром, которым больные псориазом страдают в 6 раз чаще других лиц в популяции [10]. В широком смысле метаболическим синдромом обозначают различные сочетания факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, обязательно включающие следующие компоненты: инсулинорезистентность и/или сахарный диабет 2 типа, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, а также дислипидемию (увеличение концентрации липопротеидов низкой плотности и триглицеридов при сниженном содержании липопротеидов высокой плотности, могут наблюдаться нарушения обмена мочевой кислоты [11]. Наиболее часто из составляющих метаболического синдрома при псориазе выявляют ожирение (38%) и гиперлипидемию (36%). Было отмечено, что имеется корреляция между степенью тяжести течения псориаза и частотой выявляемости метаболического синдрома: пациенты с псориазом тяжелого течения, как правило, гораздо чаще пациентов с легким и среднетяжелым течением заболева-

ния имеют сопутствующий метаболический синдром [6]. Таким образом, выбор метода лечения, который зависит прежде всего от тяжести псориазического процесса и локализации поражения, должен учитывать значимые сопутствующие заболевания (коморбидности), которые напрямую могут на него влиять (противопоказания, риски нежелательных явлений и т.д.) [12, 13].

Современные клинические рекомендации по лечению псориаза среднетяжелого и тяжелого течения рассматривают возможность назначения системной базисной противовоспалительной терапии (метотрексат, ацитретин, циклоспорин), ингибиторов внутриклеточных сигналов (апемиласт, тофацитиниб), методов фототерапии (ПУВА, УФВ 311нм), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [16]. Недостатком системных традиционных методов лечения следует считать частое возникновение нежелательных явлений, в частности злокачественных опухолей, гепато- и нефротоксичность, угнетение гемопоэза, несовместимость многих препаратов с беременностью и грудным вскармливанием, наличие множественных противопоказаний к применению, что снижает приверженность больных лечению, и необходимость принимать решение об отмене препаратов и смене схемы лечения [14]. Стоит отметить, что даже при соблюдении пациентом всех назначений врача неудовлетворенность результатами лечения, т.е. недостижение уровня PASI-75, отмечают более чем у половины пациентов. Отдельно следует отметить, что терапия вышеперечисленными системными препаратами зачастую имеет относительные противопоказания к назначению пациентам из-за наличия сопутствующей соматической патологии [15].

Согласно действующим в Российской Федерации клиническим рекомендациям РОДВК [16], назначение ГИБП рассматривается в следующих клинических ситуациях:

- при среднетяжелом и тяжелом бляшечном псориазе;
- в случаях, если системные иммуносупрессоры или фототерапия оказываются недостаточно эффектив-

ными либо у пациента развивается непереносимость или имеются противопоказания к их применению.

В то же время становится очевидным, что в ряде клинических ситуаций ГИБП следует рассматривать в первой линии терапии, т.к. возможность управлять системным воспалением, обеспечиваемая препаратами биологической терапии, позволяет не только контролировать системный воспалительный процесс, но и улучшать прогноз течения псориаза. Так на советах экспертов неоднократно обсуждались вопросы «портрета» пациента, которым показана терапия ГИБП как первая линия лечения.

Показания к назначению ГИБП при псориазе, согласно проекту междисциплинарных рекомендаций (2018) [15]:

- средняя и тяжелая степень тяжести псориаза (BSA >10 или PASI >10 и ДИКЖ >10) в отсутствие клинического эффекта системных БПВП и методов фототерапии в течение ≥3 месяцев либо при непереносимости/наличии противопоказаний к их применению;
- проблемная локализация резистентных к терапии псориатических высыпаний, наличие сопутствующего активного прогрессирующего псориатического артрита (ПсА);
- сопутствующий активный прогрессирующий ПсА;
- тяжелая степень псориатической ониходистрофии;

- развитие рецидива псориаза в течение 3 месяцев после отмены БПВП или фототерапии;

- предикторы ПсА, факторы риска ПсА у пациентов с псориазом.

На сегодняшний день в РФ зарегистрировано 4 класса ГИБП по показанию «бляшечный (вульгарный) псориаз»: ингибиторы фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), ингибиторы ИЛ-17, ингибитор ИЛ-12/23, ингибитор ИЛ-23 [16].

С появлением новых классов ГИБП сформировалась концепция «лечения до достижения цели», в соответствии с которой отмечается важность достижения чистой/почти чистой кожи как цели терапии псориаза, т.к. исследования показали, что достижение чистой/почти чистой кожи (PASI-90, -100) коррелирует с более высокими показателями качества жизни, связанного со здоровьем [17, 18].

Концепция сводится к длительному назначению высокоэффективных и безопасных средств (методов) терапии, имеющих высокий уровень доказательности в медицине (А, В) [19]. Терапевтическая стратегия предполагает достижение ремиссии либо минимальной активности патологического процесса и ее максимальную пролонгацию. Препараты, используемые в реализации терапии до достижения цели, должны оказывать таргетное действие в организме, демонстрировать устойчивость терапии при дли-

тельном применении, определяемую следующими факторами: высокая клиническая эффективность в долгосрочной перспективе; приемлемая безопасность; низкая иммуногенность; высокая приверженность терапии [20].

В свете данной концепции представители нового класса блокаторов ИЛ-23 являются теми препаратами, с помощью которых становится возможным достижение полного и почти полного очищения кожи у подавляющего большинства пациентов [18, 21]. Представитель нового класса ГИБП – гуселькумаб – это моноклональное человеческое антитело типа IgG1λ, которое селективно связывается с белком ИЛ-23 с высокой специфичностью и аффинностью. ИЛ-23 – это регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, миграцию и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток (например, Th17 и Tc17) и незрелых субпопуляций иммунных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17А, -17F и -22, способствующих развитию воспалительных заболеваний. В исследованиях показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку этих цитокинов путем блокирования его взаимодействия с рецептором ИЛ-23 на поверхности клеток с последующим прерыванием опосредованных ИЛ-23 сигнальных, активирующих и цитокиновых каскадов [21, 22].

Таблица Преимущества препарата гуселькумаб, по данным клинических исследований

Характеристика	Источник
Обладает более высокой эффективностью по сравнению с ингибиторами ФНО-α устекинумабом и секукинумабом, благоприятным профилем безопасности	[23–26]
Применение гуселькумаба позволяет достигать полного (PASI-100) и почти полного (PASI-90) очищения кожи уже к 16-й неделе у 37,4 и 73,3% пациентов соответственно с последующим нарастанием доли пациентов с чистой и почти чистой кожей к 24-й неделе до 44,4 и 80,2% соответственно и удержанием достигнутых показателей эффективности в течение 3 лет на уровне у 51,7 и 84,0% пациентов соответственно	[25, 26]
Гуселькумаб демонстрирует эффективность у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом, в т.ч. у больных с недостаточным ответом на терапию адалимумабом, а также устекинумабом. Соответствующие показатели PASI-90 на 16-й неделе достигнуто 73,3% по сравнению с 49,7% пациентов группы адалимумаба в VOYAGE-1 и 70,0% по сравнению с 46,8% пациентов в группе адалимумаба в VOYAGE-2 (p<0,001 в обоих случаях).	[25–27]
Применение гуселькумаба обеспечивает длительный и стойкий эффект: достижение PASI-90 и -100 на 1-м, 2-, 3- и 4-м годах терапии составляет 80,6, 83,3, 84,0, 84,3 и 49,7, 51,8, 51,8, 57,1% соответственно	[28]
Гуселькумаб характеризуется низкой иммуногенностью. Доля пациентов, у которых появились антитела к препарату, составила 5,5%, при этом не было отмечено влияния антител к препарату на показатели эффективности и безопасности проводимой терапии	[22]
Хороший профиль безопасности: менее 3% пациентов прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений и менее 7% пациентов испытали серьезные нежелательные явления	[29]
Длительное поддержание высокого уровня ответа после прекращения лечения. В клинических исследованиях среднее время потери ответа PASI-90 на терапию гуселькумабом составило 23 недели. После последней инъекции гуселькумаба 36% пациентов сохраняют ответ PASI-90, 60% пациентов – PASI-75 в течение 28 недель. У 80% пациентов восстановление ответа PASI-90 отмечается уже после 3 введений гуселькумаба	[26, 30]

Основные результаты эффективности и безопасности применения гуселькумаба, по данным клинических исследований, представлены в *таблице*.

Актуальным остается вопрос эффективности ГИБП, в т.ч. и гуселькумаба, для пациентов с коморбидной патологией. Ниже представлены клинические случаи применения препарата гуселькумаб пациентами с псориазом и сопутствующей коморбидной патологией.

Клинический случай № 1

Пациент Л. 1990 года рождения болеет псориазом в течение 17 лет. Лечился амбулаторно топическими глюкокортикоидными средствами с хорошим эффектом. С 2008 г. процесс стал носить распространенный характер: получал метотрексат, фототерапию. Несмотря на системную терапию, после курса лечения рецидивы отмечались в сроки 4–6 недель. В 2015 г. диагностирован гепатит С. В связи с противопоказаниями к назначению базисной системной противовоспалительной терапии был назначен секукинумаб. Достижение PASI-90 через 2 месяца терапии секукинумабом. Однако через 16 недель отмечен эффект ускользания. В ноябре 2019 г. – обострение кожного процесса. При осмотре: на коже волосистой части головы (затылочная область), туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности плеч, предплечий, локтевых суставов), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер, голени, разгибательные поверхности коленных суставов) множественные инфильтрированные бляшки яркочерного цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками, индексе PASI-34 балла (*рис. 1*). Сопутствующая соматическая патология: гепатит С, наркозависимость (в анамнезе). В анализе крови – СОЭ 29 мм в час, С-реактивный белок – 8 мг/л, АЛТ – 43 ЕД/л, АСТ – 52 ЕД/л, ГГТ – 39 ЕД/л. С учетом тяжести, торпидности течения заболевания, отсутствия эффективности от ранее проведенных методов системного лечения рекомендована терапия препаратом гуселькумаб 100 мг по схеме.

Рис. 1. Пациент Л. до терапии



Рис. 2. Пациент Л. на фоне терапии гуселькумабом (3 инъекции), достижение PASI-100



После 2 инъекций гуселькумаба отмечена положительная динамика: уменьшение папул, шелушения, инфильтрации, достижение PASI-75. После трех инъекций гуселькумаба отмечен полный регресс высыпаний, новых высыпаний нет, на месте разрешившихся элементов пятна вторичной гиперпигментации, отсутствие шелушения, достижение PASI-100 (*рис. 2*).

Клинический случай № 2

Пациент Д. 1968 года рождения болеет в течение более 20 лет. Лечился амбулаторно, периодически использовал глюкокортикоидные мази. Во время очередного обострения в 2018 г. в связи с тяжестью кожного процесса (PASI – 26 баллов) был назначен

метотрексат 20 мг подкожно 1 раз в неделю в течение полугода. Отмечено незначительное улучшение через 3 месяца терапии: индекс PASI составил 19 баллов (менее PASI-50). Далее кожный патологический процесс протекал без улучшений, в связи с чем метотрексат был отменен, обострение через 3 месяца после отмены: индекс PASI 37 баллов. Пациент был госпитализирован в стационарное отделение ГБУЗ ККВД. При осмотре: на коже волосистой части головы, туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности плеч, предплечий), ладонях, нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер, голени) множественные, инфильтрированные по периферии

Рис. 3. Пациент Д. до терапии



Рис. 4. Пациент Д. на фоне терапии гуселькумабом (20 недель), PASI-100



Рис. 5. Пациент К. до терапии



папулы и бляшки ярко-красного цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками (рис. 3). Сопутствующая соматическая патология: гипертоническая болезнь, аритмия, атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, ожирение 2-й степени, хрониче-

ский гастрит, аутоиммунный тиреоидит. Лабораторные показатели – СОЭ 32 мм в час, С-реактивный белок 21 мг/л, АЛТ – 80 ЕД/л, АСТ – 110, ГГТ – 60 ЕД/л. Назначен гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция через

4 недели после первой с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. Уже к 12-й неделе терапии гуселькумабом отмечена положительная динамика: уменьшение инфильтрации папул и бляшек, шелушения, констатировано достижение PASI-75. После 4 месяцев лечения отмечен регресс высыпаний: достижение PASI-90 (рис. 4).

Клинический случай № 3

Пациент К. 1975 года рождения болен псориазом в течение 10 лет, когда после перенесенного стресса появились высыпания на коже. Был выставлен диагноз «вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, индекс PASI 17 баллов». Лечился амбулаторно преимущественно с использованием глюкокортикостероидных мазей. С 2015 г. процесс носил распространенный характер (PASI более 10 баллов). Проводились курсы ацетритина, метотрексата с временным умеренным эффектом. В 2017 г. отмечаено постоянно рецидивирующее течение на фоне неэффективности системной базисной терапии: индекс PASI – 25–36 баллов. Пациент был госпитализирован в стационарное отделение ГБУЗ ККВД. При осмотре: на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей множественные, инфильтрированные по периферии папулы и бляшки ярко-красного цвета (рис. 5). Сопутствующая соматическая патология: гипертоническая болезнь, аритмия, атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, подагра. С учетом тяжести, торпидности течения заболевания, отсутствия эффективности от ранее проведенных методов системного лечения, наличия «проблемного псориаза» рекомендована терапия препаратом гуселькумаб 100 мг по схеме. После необходимого стандартного обследования для исключения туберкулеза, гепатитов В и С проведена первая инъекция. После второй инъекции гуселькумаба отмечена положительная динамика: уменьшение папул, шелушения, инфильтрации, достижение PASI-50. После 6 месяцев лечения отмечен регресс высыпаний, новых высыпаний нет, на месте разрешившихся элементов пятна вторичной гиперпигментации, отсутствие шелушения, достижение PASI-100 (рис. 6).

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ
И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ



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

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

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

* По достижению PASI 90 через год терапии

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

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

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

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФЕЯ

Регистрационный номер: ЛП-005686. Торговое наименование: Тремфея. Международное непатентованное наименование: гуселькумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа: иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. Показания к применению: бляшечный псориаз. Препарат Тремфея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. Псориазический артрит. Препарат Тремфея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для терапии активного псориазического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. Дозы. Бляшечный псориаз. Рекомендуемая доза препарата Тремфея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. Следует рассмотреть прекращение терапии у пациентов с отсутствием ответа на терапию после 16 недель применения препарата. Псориазический артрит. Препарат Тремфея рекомендуется применять в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз в 8 недель. Противопоказания: тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Тремфея и на протяжении как минимум 12 недель после ее отмены. Данные о применении гуселькумаба у беременных женщин отсутствуют. В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Тремфея во время беременности. В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция гуселькумаба в грудное молоко человека. Решение о прекращении грудного вскармливания должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы препарата для здоровья матери. Влияние препарата Тремфея на фертильность у человека не оценивалось. Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза препарата Тремфея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Исследований препарата Тремфея у пациентов с нарушением функции почек или печени не проводилось. Побочное действие. Инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, грибковые инфекции кожи, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, гиперчувствительность, головная боль, диарея, крапивница, сыпь, артралгия, покраснение кожи в месте инъекции, боль в месте инъекции. Предосторожка. В случае возникновения передозировки следует наблюдать пациента на предмет жалоб или симптомов побочных действий препарата, и в случае необходимости немедленно начать симптоматическую терапию. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. В исследованиях I фазы у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени получены данные о малой вероятности возникновения лекарственного взаимодействия гуселькумаба и субстратов различных изоферментов CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2). При совместном применении с субстратами изоферментов CYP450 коррекция дозы гуселькумаба не требуется. Живые вакцины не должны применяться у пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея. Эффективность и безопасность применения препарата Тремфея в комбинации с иммуносупрессорами, включая биологические препараты, или в комбинации с фототерапией, не изучались. Особые указания. Применение препарата Тремфея может увеличивать риск возникновения инфекций. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменить терапию препаратом Тремфея до момента разрешения инфекции. Перед началом терапии препаратом Тремфея необходимо обследовать пациентку на предмет наличия туберкулеза. Реакции гиперчувствительности тяжелой степени отмечались в пострегистрационном периоде применения препарата Тремфея. При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфея и инициирована соответствующая терапия. Следует рассмотреть необходимость выполнения всех полагающихся по возрасту пациента прививок, в соответствии с календарем прививок, до начала терапии препаратом Тремфея. У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея, живые вакцины не должны применяться. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследований не проводилось. Условия отпуска. По рецепту. Производитель. Силар АГ Хошлатрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58

Рис. 6. Пациент К. на фоне терапии гуселькумабом (4 месяца), PASI-100



В клиническом и биохимическом анализе крови отклонений не выявлено.

Заключение

Тяжелые формы псориаза очень часто ассоциированы с коморбидной патологией. При этом коморбидная патология утяжеляет течение псориаза и снижает эффективность терапии, в частности, базисными противовоспалительными, а также биологическими препаратами. Многим пациентам с коморбидной патологией в качестве терапии тяжелого псориаза могут быть показаны препараты только биологической терапии из-за относительных противопоказаний к другим препаратам системной терапии.

Пациенты, страдающие псориазом и коморбидной патологией должны

вестись дерматологами и смежными специалистами: эндокринологами, кардиологами, диетологами, врачами лечебной физкультуры для коррекции состояний, утяжеляющих течение псориаза и отрицательно сказывающихся на терапевтическом эффекте системных препаратов.

Препарат гуселькумаб активно внедряется в практику дерматовенерологов для лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения. Представленные клинические случаи демонстрирует высокую эффективность препарата гуселькумаб для пациентов с коморбидной патологией. Клинические случаи демонстрируют высокую эффективность гуселькумаба в отношении достижения PASI-90 и -100 пациентами с тяжелым псориазом. Лечение пере-

носилось хорошо, нежелательных явлений в течение терапии не выявлено.

Данные клинических исследований и практический опыт применения препарата определяют выбор гуселькумаба как препарата с лучшим на текущий период профилем эффективности, устойчивым профилем безопасности и возможности применения пациентами с сочетанной коморбидной патологией.

Вклад авторов. Круглова Л.С. – разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критического интеллектуального содержания, окончательное согласование рукописи к публикации. Чотко А.А., Руднева Н.С. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Contribution of authors. Kruglova L.S. – concept and design development, data collection, analysis and interpretation, critical intellectual content validation, final approval of the manuscript for publication. Chotko A.A., Rudneva N.S. – collection, analysis and interpretation of data, preparation of a manuscript.

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Потеев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазическая болезнь. М., 2014, 264 с. [Potekov N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. M., 2014, 264 p. (In Russ.).]
2. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–71. Doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
3. Johnson-Huang L.M., Lowes M.A., Krueger J.G. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis Model Mech*. 2012;5:423–33. Doi: 10.1242/dmm.009092.
4. Carrascosa J.M. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermosifiligr*. 2013;104:471–79. Doi: 10.1016/j.ad.2013.02.005.
5. Girolomoni G., Griffiths C., Krueger J., et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. *J Dermatol Treat*. 2014;26(2):103–12. Doi: 10.3109/09546634.2014.880396.
6. Langan S.M., Seminara N.M., Shin D.B., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132:556–62. Doi: 10.1038/jid.2011.365.
7. Guenther L., Gulliver W. Psoriasis comorbidities. *J Cutan Med Surg*. 2009;13(Suppl 2):77–87. Doi: 10.2310/7750.2009.00024.
8. Boehncke W.H., Boehncke S. Research in practice: the systemic aspects of psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(8):622–25. Doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06785.x.
9. Росет-Гидаль Е.А., Круглова Л.С., Панич Е.С. и др. Терапия больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;8:33–8. [Roset-Pidal' E.A., Kruglova L.S., Panich E.S. et al. Biological therapy for psoriasis patients with concomitant metabolic syndrome: predictors of efficacy and potential risks. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017;8:33–8. (In Russ.).]

10. Kacalak-Rzepka A., Kiedrowicz M., Maleszka R. Analysis of the chosen parameters of metabolic status in patients with psoriasis. *Ann Acad Med Stetin*. 2013;59(2):12–7.
11. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2004;1:10–6. [Butrova S.A., Dzgoeva F.Kh. Visceral obesity is a key link in the metabolic syndrome. *Ozhirenie i metabolizm*. 2004;1:10–6. (In Russ.)].
12. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):77–90. Doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
13. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;18(6):32–38. [Sokolovsky E.V., Kruglova L.S., Ponich E.S. «Painful» points of systemic therapy with biological agents in psoriasis. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2015;18(6):32–38. (In Russ.)].
14. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокада интерлейкина 17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(2):5–12. [Kruglova L.S., Moiseev S.V. Interleukin 17 blockade – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(2):5–12. (In Russ.)].
15. Абдуганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18. [Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., et al. Draft interdisciplinary recommendations on diagnostics, methods for assessing the degree of activity, therapeutic efficacy and the use of genetically engineered biological drugs in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Sovremennaya revmatologiya*. 2018;12(3):4–18. (In Russ.)].
16. Клинические рекомендации. Псориаз. 2020. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/866> (дата обращения: 23.07.2020). [Clinical guidelines. Psoriasis. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/866> (date accessed: 23.07.2020). (In Russ.)].
17. Rasmussen M.K. The Importance of Achieving Clear or Almost Clear Skin for Patients: Results from the Nordic Countries of the Global. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(2):158–63. Doi: 10.2340/00015555-3048.
18. Хотко А.А., Помазанова М.Ю., Круглова Л.С. Таргетная терапия псориаза: ингибирование сигнального пути ИЛ-23 – данные клинических исследований и реальной практики. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):49–59. [Khotko A.A., Pomazanova M.Yu., Kruglova L.S. Targeted therapy for psoriasis: inhibition of the IL-23 signaling pathway – evidence from clinical studies and real practice. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2020;96(4):49–59. (In Russ.)].
19. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предикторы псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. Клиническая дерматология и косметология. 2020;19(3):289–296. [Kruglova L.S., Lvov A.N., Pushkina A.V. Risks and predictors of psoriatic arthritis in psoriasis and issues of early prescription of genetically engineered biological drugs. *Klinicheskaya dermatologiya i kosmetologiya*. 2020;19(3):289–96. (In Russ.)].
20. Armstrong A.W., Puig L., Joshi A., et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):258–69. Doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4029.
21. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(6):589–97. Doi: 10.1080/1744666X.2019.1601014.
22. Тремфея (гуселькумаб). Инструкция по медицинскому применению препарата ЛП-005686 от 28.05.2020. [Tremfea (guselkumab). Instructions for the medical use of the drug LP-005686 dated 05/28/2020. (In Russ.)].
23. Langley R.G., Tsai T.F., Flavin S., et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):114–23. Doi: 10.1111/bjd.15750.
24. Langley R., Blauvelt A., Armstrong A., Li M.C.H. Guselkumab demonstrates superior long-term responses to secukinumab at Week 48 in the treatment of moderate to severe psoriasis: Results from the ECLIPSE trial. The 3rd Inflammatory Skin Disease Summit, Vienna, Austria, 12.12.2018–15.12.2018.
25. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E.M., et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405–17. Doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041.
26. Reich K., Armstrong A.W., Foley P., et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:418–31. Doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042.
27. Langley R.G.B., et al. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatol Treat*. 2015;26(1):23–31. Doi: 10.3109/095466634.2013.865009.
28. Griffiths C.E.M., Fall Clinical Dermatology Conference; October 17–20, 2019. Las Vegas, NV. URL: www.mhra.gov.uk/yellowcard
29. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(6):589–97. Doi: 10.1080/1744666X.2019.1601014.
30. Gordon K.B., Armstrong A.W., Foley P., et al. Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol*. 2019;139(12):2437–46.e1. Doi: 10.1016/j.jid.2019.05.016.

Поступила / Received: 01.11.2021

Принята в печать / Accepted: 08.12.2021

Автор для связи: Лариса Сергеевна Круглова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия; kruglovals@mail.ru

Corresponding author: Larisa S. Kruglova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia; kruglovals@mail.ru

ORCID:

Л.С. Круглова, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>А.А. Хотко, <https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>Н.С. Рудиева, <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>

© Е.В. Иконникова, Л.С. Круглова, Н.Е. Мантурова, В.А. Щекочихин, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.120-123>

Гранулематозный хейлит Мишера или отсроченный воспалительный отек верхней губы после введения филлера: трудности дифференциальной диагностики

Е.В. Иконникова^{1,2}, Л.С. Круглова^{1,2}, Н.Е. Мантурова^{2,3}, В.А. Щекочихин¹

¹ Центральная государственная медицинская академия УДП РФ, Москва, Россия

² Институт пластической хирургии и косметологии, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Miescher's granulomatous cheilitis or delayed inflammatory edema of the upper lip after filler injection: difficulties in differential diagnosis

E.V. Ikonnikova^{1,2}, L.S. Kruglova^{1,2}, N.E. Manturova^{2,3}, V.A. Shchekochikhin¹

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Обоснование. Гранулематозный хейлит (ГХ) – это хроническое гранулематозное воспаление губ (чаще верхней), сопровождающееся плотным диффузным безболезненным отеком. Данное заболевание может протекать в виде моносимптоматической формы (синдром Мишера) или входить в триаду синдрома Мелькерссона–Розенталя (гранулематозный хейлит, паралич лицевого нерва, складчатый язык). Заболевание отличается своей редкостью, а этиология остается неизвестной.

Описание клинического случая. В данной статье представлен клинический случай ГХ у 50-летней пациентки, которая в течение длительного времени наблюдалась у косметолога с предполагаемым диагнозом отсроченного воспалительного отека верхней губы после введения филлера.

Заключение. Данный клинический случай представляет интерес для врачей различных специальностей в связи с необходимостью междисциплинарного взаимодействия для своевременной диагностики, наблюдения и лечения подобных пациентов.

Ключевые слова: гранулематозный хейлит, синдром Мелькерссона–Розенталя, отек губ, филлеры

Для цитирования: Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Мантурова Н.Е., Щекочихин В.А. Гранулематозный хейлит Мишера или отсроченный воспалительный отек верхней губы после введения филлера: трудности дифференциальной диагностики. Фарматека. 2021;28(14):120–123. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.120-123

Background. Granulomatous cheilitis (GC) is a chronic granulomatous inflammation of the lips (usually the upper one), accompanied by non-pitting diffuse painless edema. This disease can occur in the form of a monosymptomatic form (Miescher's syndrome) or be part of the Melkersson-Rosenthal syndrome triad (granulomatous cheilitis, facial paralysis, folded tongue). The disease is rare, and the etiology remains unknown.

Description of the clinical case. This article presents a clinical case of GC in a 50-year-old female patient, who was followed up by a beautician for a long time with a presumptive diagnosis of delayed inflammatory edema of the upper lip after filler injection.

Conclusion. This clinical case is of interest to doctors of various specialties due to the need for interdisciplinary interaction for the timely diagnosis, observation and treatment of such patients.

Keywords: granulomatous cheilitis, Melkerson-Rosenthal syndrome, labial edema, fillers

For citations: Ikonnikova E.V., Kruglova L.S., Manturova N.E., Shchekochikhin V.A. Miescher's granulomatous cheilitis or delayed inflammatory edema of the upper lip after filler injection: difficulties in differential diagnosis. Farmateka. 2021;28(14):120–123. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.120-123

Введение

Гранулематозный хейлит Мишера (ГХ) – редко встречающееся хроническое кожно-неврологическое заболевание, которое характеризуется периодически возникающим или стойким плотным отеком одной или обеих губ, гистологически представленным гранулематозным инфильтратом [1, 2].

Несмотря на то что ГХ чаще всего встречается именно в изолированной форме [3], его относят к триаде синдро-

ма Мелькерссона–Розенталя (СМР): орофациальный отек, паралич лицевого нерва, складчатый язык [4–6].

СМР, по оценкам разных исследователей, встречается в общей популяции с частотой 0,08% [7]. Средний возрастной интервал заболеваемости находится в пределах 20–30 лет [8]. СМР, представленный полной триадой, наблюдается лишь в 8–25% случаев, из-за чего определение точного диагноза может представлять трудности [9, 10]. Интересно отме-

тить, что по результатам крупного ретроспективного исследования установлено, что орофациальный отек наблюдался в 100% случаев СМР в виде изолированного поражения губ (как ГХ) в 74% случаев, и лишь у 13% пациентов наблюдалась полная триада симптомов [11].

Этиология СМР достоверно не установлена [12, 13]. Предполагается роль различных факторов, таких как генетическая предрасположенность, иммунологические и аллергические реакции,

инфекционные агенты, повышенная чувствительность к ультрафиолетовому излучению.

В связи со сложностью определения конкретного этиологического фактора некоторые авторы предлагают классифицировать СМР как аутовоспалительное заболевание [14].

Обычно постановка диагноза СМР не требует проведения гистологического исследования и базируется на характерной клинике заболевания [15]. Однако в ряде случаев биопсия способна помочь в определении диагноза и исключения других нозологий, прежде всего болезни Крона и саркоидоза.

Гистологические особенности ГХ и СМР включают гранулематозный инфильтрат, состоящий из эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток, периваскулярной мононуклеарной воспалительной инфильтрации и фиброза [16]. Подобные гистопатологические признаки обнаруживаются не всегда, в связи с чем их отсутствие не должно исключать диагноза ГХ [5].

Дифференциальная диагностика ГХ и СМР помимо болезни Крона и саркоидоза включает обширный перечень заболеваний, основные из которых — это приобретенный и наследственный ангионевротический отек, хейлит, пародонтальный абсцесс, контактный дерматит, травма, паралич Белла, туберкулез, лейшманиоз, проказа, гранулематоз Венеры [5, 17–19].

В связи с такой стремительно развивающейся отраслью медицины, как косметология, также представляется актуальным проведение дифференциальной диагностики ГХ и СМР с отсроченной воспалительной реакцией после введения различных видов филлеров.

Клинический случай

В отделение косметологии и дерматологии АО «Институт пластической хирургии и косметологии» обратилась пациентка 50 лет, проживающая в другом регионе, с жалобой на постоянный отек верхней губы.

Анамнез: со слов пациентки около 2 лет назад она отметила возникновение безболезненного отека верхней губы, который сохраняется по настоящее время. Интенсивность отека пери-

Рис. 1. Пациентка Д. на первичном приеме, визуализируется выраженный симметричный отек верхней губы (вид спереди)



одически меняется. Пациентка и ее лечащий врач-косметолог связали данный отек с филлером на основе гиалуроновой кислоты, который вводился в область носогубных складок (неоднократно, последнее введение — 2 года назад) и губ (однократно, более 5 лет назад). Пациентке в течение 4 месяцев проводились многократные внутриочаговые введения гиалуронидазы без эффекта. Также назначалось лечение: антибиотикотерапия (курс цефтриаксона, затем курс амоксициллина), антигистаминные средства, нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен), микрофоковая терапия — с минимальным эффектом (незначительное временное уменьшение выраженности отека). Обследована по месту жительства у врачей различных специальностей, включая аллерголога-иммунолога, стоматолога, терапевта. После консультации невролога с диагнозом «G51.9 Поражение лицевого нерва неуточненное» обратилась к нам в отделение для уточнения причины поражения, т.к. продолжала связывать отек с реакцией на введенный филлер.

Объективно при осмотре отмечается равномерный отек верхней губы, включая кожную часть. Верхняя губа значительно выступает над нижней («лицо тапира») (рис. 1, 2). Активность мимических мышц (помимо круговой мышцы рта, где она снижена вследствие отечности) и лицевая симметрия не нарушены, язык не увеличен, гладкий, розовый, частично покрыт белым налетом.

Цвет кожных покровов в области носогубного треугольника в покое

Рис. 2. Пациентка Д. на первичном приеме (боковая проекция). Верхняя губа значительно выступает над нижней («лицо тапира»)



физиологичный, однако при мимических движениях отмечается временное изменение цвета в сторону побеления с цианотичным оттенком. Пальпаторно отек определяется как плотный, холодный, безболезненный и равномерный. Осмотр проведен совместно с неврологом, клинических признаков поражения лицевого нерва не наблюдается. Неврологический статус без особенностей.

Результаты ультразвукового исследования (УЗИ): в носогубных складках определяются фиброзные изменения с единичными мелкими включениями наполнителя (УЗ-признаки филлера на основе гиалуроновой кислоты), в области губ отмечаются признаки диффузного равномерного фиброза и отека.

Проведенные исследования: общий и биохимический анализ крови, С-реактивный белок, ANCA (антитела к цитоплазме нейтрофилов) и ANA (антиядерные антитела), С3- и С4-факторы комплемента, С1-ингибитор первого компонента комплемента, антитела к С1q-фактору комплемента, исследование активности АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) сыворотки, компьютерная томография (КТ) легких, гастро- и колоноскопия не показали отклонений от нормы.

Пациентке было предложено проведение диагностической биопсии, от которой она категорически отказалась.

На основании анамнеза, данных осмотра и проведенных исследований выставлен диагноз «G51.2 Синдром Россолимо–Мелькерссона–Розенталя (моносимптоматическая форма в виде гранулематозного хейлита Мишера)».

Лечение: дексаметазон перорально 8 мг/сут (начальная дозировка) с постепенным снижением в течение 10 дней. На фоне проводимой терапии отмечалось значительное улучшение – снижение выраженности и плотности отека верхней губы.

Для дальнейшего наблюдения пациентка была направлена к ревматологу по месту жительства.

Обсуждение

Воспалительные реакции в местах введения различных видов филлеров периодически встречаются в клинической практике по всему миру [20]. Обычно их диагностика не вызывает затруднений.

Тем не менее редкие нозологии способны на том или ином этапе своего развития формировать схожую клиническую картину и приводить к диагностической путанице.

В приведенном клиническом случае диагностический алгоритм включал тщательный сбор анамнеза для уточнения вида филлера, давности его введения и оценку динамики состояния. Следующим этапом стало проведение УЗИ кожи и мягких тканей лица.

Дополнительные исследования включили расширенную диагностическую панель: общий и биохимический анализ крови (в качестве метода оценки общего состояния организма при наличии воспалительных процессов), С-реактивный белок (для определения активности воспалительного процесса и дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника, в данном случае – болезни Крона, характеризующейся его высоким уровнем); ANCA и ANA (диагностика аутоиммунных заболеваний); С3- и С4-факторы комплемента, С1-ингибитор первого компонента

комплемента, антитела к С1q-фактору комплемента (диагностика ангионевротического отека); исследование активности АПФ сыворотки (исключение саркоидоза); КТ легких (исключение саркоидоза и туберкулеза); гастро- и колоноскопия (исключение болезни Крона).

Несмотря на то что классическая триада СМР включает рецидивирующий или стойкий отек губ или лица, паралич лицевого нерва и складчатого языка [21, 22], все три симптома встречаются одновременно довольно редко [11].

Первоначально в течение длительного времени СМР может протекать в виде периодически возникающего отека губ (хейлит Мишера), имитирующего ангионевротический отек [23]. Постепенно такой отек становится стойким и плотным, при этом безболезненным. Иногда он может вызывать затруднения при артикуляции или вызывать сложности при приеме пищи. Стоит отметить, что паралич лицевого нерва способен возникать до или после начала отека губ с различным временным интервалом (от нескольких месяцев до нескольких лет), что также может представлять трудности в определении правильного диагноза [24].

Саркоидоз и болезнь Крона также могут имитировать СМР или ГХ [25], поэтому в таких случаях следует проводить дополнительные обследования для их дифференциальной диагностики: колоноскопию, КТ легких [26, 27]. Однако с учетом того, что период между началом отека губ и появлением типичной симптоматики болезни Крона варьируется в широких временных пределах и отличается непредсказуемостью, роль таких исследований, как колоно- или гастродуоденоскопия, у пациентов без желудочно-кишечной симптоматики остается спорной [5].

Несмотря на возможные диагностические трудности, постановка диагноза ГХ и СМР основывается прежде всего на клинической картине и анамнезе

[9]. В затруднительных случаях помимо лабораторной и инструментальной диагностики рекомендуется проводить биопсию с последующим гистологическим исследованием.

В связи с редкой встречаемостью и недостаточным пониманием патогенеза данного заболевания отсутствуют контролируемые исследования и стандартизированные схемы терапии [28]. Из-за склонности заболевания к хронизации лечение зачастую принимает симптоматический и противорецидивный характер, направленный на улучшение внешнего вида и качества жизни пациентов.

Предлагаемые методы лечения включают системные и/или внутривенные кортикостероиды (первая линия терапии), нестероидные противовоспалительные и антигистаминные препараты, цитостатики (метотрексат) и иммунодепрессанты (азатиоприн) [1]. Хирургическое лечение (частичная резекция) применяется к пациентам, имеющим резистентность к стероидной терапии и/или у которых наблюдается значительная деформация лица [29].

Выводы

При возникновении воспалительных реакций в области лица в проекции введения филлеров, особенно персистирующих в течение длительного времени с той или иной степенью интенсивности, для уточнения диагноза рекомендуем проведение расширенной диагностики и проведения междисциплинарных консилиумов для исключения других заболеваний со схожей симптоматикой. Все пациенты с ГХ/СМР должны находиться под регулярным медицинским наблюдением у ревматолога/невролога из-за хронического течения заболевания и вероятности его прогрессирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Canciani M., Giovannini S., Angelini A., et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: a case report of

a rare disease with overlapping features. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:1. (on-line). Doi:

10.1186/s13223-018-0316-z.

2. Alhazmi K., Berville S., Moyal-Barracco M.,

- Pantier F. Miescher's granulomatous vulvitis. *Ann Dermatol Venereol*. 2018;145(8-9):492-99. Doi: 10.1016/j.annder.2018.02.017.
3. Gonçalves D.U., de Castro M.M., Góvão C.P., et al. Cheilitis granulomatosa associated with Melkersson-Rosenthal syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(1):132-33. Doi: 10.1016/s1808-8694(15)31136-8.
 4. Ang K.L., Jones N.S. Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Laryngol Otol*. 2002;116(5):386-88. Doi: 10.1258/0022215021910861.
 5. Jamil R.T., Agrawal M., Gharbi A., Sonthalia S. Cheilitis Granulomatosa. StatPearls Publishing [Internet]. 2021. Bookshelf ID: NBK470396.
 6. Blochowiak K.J., Karnicki B., Witmanowski H., Sokalski J. Selected presentations of lip enlargement: clinical manifestations and differentiation. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(1):18-25. Doi: 10.5114/ada.2018.73160.
 7. El-Hakim M., Chauvin P. Orofacial granulomatosis presenting as persistent lip swelling: review of 6 new cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:1114-17. Doi: 10.1016/j.joms.2003.11.013.
 8. Ziem PE., Pfommer C., Goerdt S., et al. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol*. 2000;143(4):860-63. Doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03791.x.
 9. Feng S., Yin J., Li J. et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 44 patients. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(9):977-81. Doi: 10.3109/00016489.2014.927587.
 10. Balevi B. Melkersson-Rosenthal syndrome: review of the literature and case report of a 10-year misdiagnosis. *Quintessence Int*. 1997;28(4):265-69.
 11. Elias M.K., Mateen F.J., Weiser C.R. The Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of biopsied cases. *J Neurol*. 2013;260(1):138-43. Doi: 10.1007/s00415-012-6603-6.
 12. Miest R., Bruce A., Rogers R.S. Orofacial granulomatosis. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):505-13. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.024.
 13. Vibhute N.A., Vibhute A.H., Daule N.R. Cheilitis granulomatosa: a case report with review of literature. *Indian J Dermatol*. 2013;58(3):242. Doi: 10.4103/0019-5154.110858.
 14. Galeazzi M., Gasbarrini G., Ghirardello A., et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(40):79-85.
 15. Greene R.M., Rogers R.S. Melkersson-Rosenthal syndrome: a review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(6):1263-70. Doi: 10.1016/s0190-9622(89)70341-8.
 16. Pisanty S., Sharav Y. The Melkersson-Rosenthal syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1969;27(6):729-33. Doi: 10.1016/0030-4220(69)90139-x.
 17. Cleary K.R., Batsakis J.G. Orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105(2):166-67. Doi: 10.1177/000348949610500214.
 18. Misra S., Arrient M.E. Orofacial lesions in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(8):1651-53.
 19. De Aioe G., Rubegni P., Mazzatenta C., Timiani M. Complete Melkersson-Rosenthal syndrome in a patient with Crohn's disease. *Dermatol*. 1997;195(2):182. Doi: 10.1159/000245729.
 20. Иконникова Е.В., Генслер Е.М. Проблемы инъекционной косметологии: обзор осложнений и методов их коррекции. *Медицинский алфавит*. 2020;(6):79-82. [Ikonnikova E.V., Gensler E.M. Problems of injection cosmetology: an overview of complications and methods of their correction. *Meditsinskii alfavit*. (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2020-6-79-82.
 21. R8chigan A.L., Hruc8 A., Gheban D., et al. Granulomatous cheilitis of Miescher: the diagnostic proof for a Melkersson-Rosenthal syndrome. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(3):851-53.
 22. Martini M.Z., Galletta V.C., Pereira E.M., et al. Orofacial granulomatosis of the lip: a report of 2 cases with histological and immunohistochemical analyses and intralésional corticotherapy. *Minerva Stomatol*. 2010;59(10):579-81.
 23. Critchlow W.A., Chang D. Cheilitis granulomatosa: a review. *Head Neck Pathol*. 2014;8(2):209-13. Doi: 10.1007/s12105-013-0488-2.
 24. Ozgursoy O.B., Karatayli O.S., Tulunay O., et al. Melkersson-Rosenthal syndrome revisited as a misdiagnosed disease. *Am J Otolaryngol*. 2009;30(1):33-7. Doi: 10.1016/j.amjoto.2008.02.004.
 25. Le Boit JE. From Sweet to Miescher and back again. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(4):381-83. Doi: 10.1097/00000372-200608000-00022.
 26. Antoszczak G., Obtułowicz A., Czarobilska E., Wojas-Pełc A. Melkersson-Rosenthal syndrome - diagnostic and therapeutic problems. *Przegl Lek*. 2008;65(9):390-92.
 27. Grinspan D., Borda J.M., Casala A., et al. Melkersson-Rosenthal's syndrome. Its relation to Miescher granulomatous macrocheilia and Bernier-Boeck-Schaumann disease. *Arch Argent Dermatol*. 1967;17(3):237-68.
 28. van der Kooij K., Davis M.D., McCloskey G. Chronic edema of the lips - a rare but real problem: a report of 3 cases and their response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):875-77. Doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.039.
 29. Dodli I., Verri R., Brevi B., et al. A monosymptomatic Melkersson-Rosenthal syndrome in an 8-year-old boy. *Acta Biomed*. 2006;77(1):20-3.

Поступила / Received: 18.10.2021

Принята в печать / Accepted: 26.11.2021

Автор для связи: Евгения Владимировна Иконникова, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия УДП РФ; Институт пластической хирургии и косметологии, Москва, Россия; evikonnikova@bk.ru

Corresponding author: Evgeniya V. Ikonnikova, Associate Professor at the Department of Dermatology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia; evikonnikova@bk.ru

ORCID:

Е.В. Иконникова, <https://orcid.org/0000-0002-8813-9132>

Л.С. Круглова, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Н.Е. Мангурова, <https://orcid.org/0000-0003-4281-1947>

В.А. Щекочихин, <https://orcid.org/0000-0003-4392-7749>

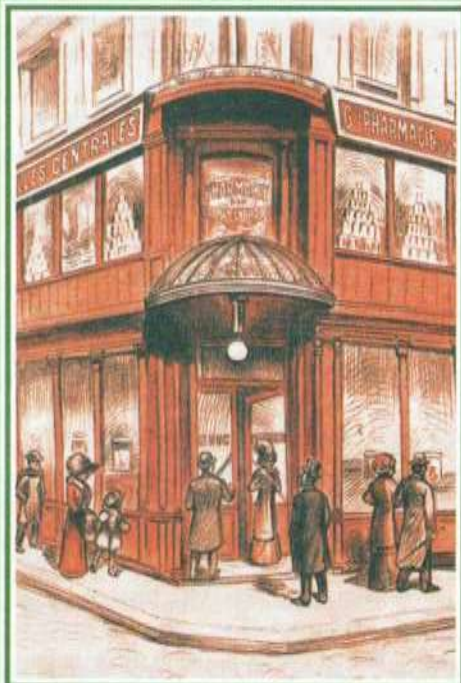


рецензируемый журнал

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

Для практикующих врачей



Правила оформления подписки на журнал "Фарматека" через издательство

Если вы оформляете подписку на юридическое лицо, перечислите деньги платежным поручением.

Если вы оформляете подписку на частное лицо, вы можете оплатить подписку почтовым переводом или через Сбербанк, используя форму ПД-4.

В платежном документе (платежном поручении или форме ПД-4) нужно указать:

- точный адрес доставки, включая почтовый индекс;
- период подписки;
- контактное лицо;
- контактный телефон.

Название издания	Период подписки	Цена, руб.
Журнал "Фарматека"	Один номер из №№1-14 2022	286,00
Журнал "Фарматека"	Январь-июнь №1-7 2022	2002,00
Журнал "Фарматека"	Январь-декабрь №1-14 2022	3696,00

№

Тематический план выхода специализированных выпусков журнала в 2022 году

1	Педиатрия
2	Гастроэнтерология / Гепатология
3	Неврология / Кардиология
4	Эндокринология
5	Пульмонология / ЛОР / ОРВИ / Инфекционные заболевания
6	Репродуктивное здоровье
7	Онкология
8	Дерматология / Аллергология
9	Педиатрия
10	Пульмонология / Инфекционные заболевания / ЛОР / ОРВИ
11	Онкология
12	Эндокринология
13	Неврология / Ревматология / Кардиология
14	Дерматология / Аллергология

www.pharmateca.ru

ООО "Бионика Медиа",
 117485, г. Москва,
 ул. Обручева, 30/1, стр. 2
 ОГРН 1107746041963,
 ИНН 7726645530,
 КПП: 772801001,
 Р/с 40702810238110013468
 в ПАО Сбербанк России г. Москва,
 БИК: 044525225
 к/с 30101810400000000225

Адрес редакции:
 117485, г. Москва,
 ул. Обручева, 30/1, стр. 2
 ООО "Бионика Медиа"
 журнал "Фарматека"

тел. редакции:

+7 (495) 786-25-57

+7 (909) 150-02-82

E-mail:

pharmateca@yandex.ru
 reklama@bionika-media.ru

подписка и распространение:

+7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail:

podpiska@bionika.ru

ПЕРВАЯ ПРЕМИЯ РОССИЙСКОГО АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА ИМ. АНДРЕЯ ДМИТРИЕВИЧА АДО

17 февраля 2022

Окончание приема заявок 24 декабря 2021

Приглашаем принять участие врачей, научных работников, ученых, коллективы исследователей, профессиональные медицинские общественные объединения, общественные организации.



НОМИНАЦИИ

- 01 Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии.
- 02 Практические случаи в области аллергологии и клинической иммунологии.
- 03 Новые технологии, инновации, проекты, изобретения в области аллергологии и иммунологии и связанных смежных областях науки и техники.
- 04 Общественная деятельность (публичные проекты в социальных сетях и СМИ), направленная на улучшение здоровья населения в целом и больных с аллергическими заболеваниями в частности.
- 05 «Признание» - за выдающиеся заслуги в здравоохранении в области аллергологии и иммунологии – не подается в номинации, выдвигается членами жюри и организаторами премии.

Подать заявку на премию можно по QR коду или на сайте:

www.allergopremia.ru



УЧРЕДИТЕЛИ ПРЕМИИ:

«Фармарус Принт Медиа», РААКИ, Российский аллергологический журнал, ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России.

ТЕРАПИЯ + ФАРМАТЕКА

Уважаемые читатели! Предлагаем Вам оформить подписку на комплект журналов «Фарматека» и «Терапия» на специальных условиях, непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная, своевременная доставка на самых выгодных условиях.

www.bionika-media.ru



**СПЕЦИАЛЬНОЕ
ПРЕДЛОЖЕНИЕ!**

Стоимость на 2022 год:

14 номеров журнала «Фарматека» +
10 номеров журнала «Терапия»

6 300
рублей за комплект

Стоимость подписки на первое полугодие 2022 года:

7 номеров журнала «Фарматека» +
5 номеров журнала «Терапия»

3 500
рублей за комплект

Оформить подписку Вы можете обратившись по телефону:
8(495) 786 25 41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru.

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.