ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2024 | Том 18 | № 14

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET

ДЕРМАТОЛОГИЯ / КОСМЕТОЛОГИЯ

DERMATOLOGY / COSMETOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

медицинский совет

2024 | Том 18 | №14

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Дерматология/ косметология

Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:
Айдар Ишмухаметов, академик РАН, д.м.н., профессор

Редакция:
Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова
Ведущие редакторы: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Мария Старицына, Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:
105082, Россия, Москва, ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25 (многоканальный).
Для корреспонденции:
Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:
https://remedium.ru
Сайт журнала: https://www.med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.
Каталог Почты России – подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 20 сентября 2024 г.
Тираж 6500 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
© Медицинский совет, 2024

Год основания журнала: 2007
Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала **«Медицинский совет»** – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.
Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:

Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.04.2024
№4	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.04.2024
№5	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна* *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович*	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович*	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович*	31.05.2024
№9	«Пульмонология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	31.08.2024
№13	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич*	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович* *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна*	31.10.2024
№17	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович*	31.10.2024
№19	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.11.2024
№20	«Пульмонология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.12.2024
№23	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.12.2024

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No. 14
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

Dermatology/
Cosmetology

Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:
Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:
Responsible to sign-off: Natalya Shpynova
Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Irina Filippova, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:
podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:
71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).
Correspondence address:
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:
https://remedium.ru
Website of the journal:
https://www.med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office.
Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on September 20, 2024.
The circulation is 6,500 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2024

Year of journal foundation: 2007
Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal ***Medical Council*** (***Meditsinskiy Sovet***) is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.
The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.
The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.
The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:
НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.04.2024
No.5	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov*	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2024
No.8	Gastroenterology *Issue chief editor Igor V. Maev*	31.05.2024
No.9	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.08.2024
No.13	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	30.09.2024
No.15	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology *Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	31.10.2024
No.19	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.11.2024
No.20	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.12.2024
No.23	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2024

медицинский совет
2024 | Том 18 | №14
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Жукова Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялкова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Еровиченков А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*отоларингология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Лоскутов И.А., д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No. 14
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Reumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.A. Erovichenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University; Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and Pharmacy Center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

медицинский совет
2024 | Том 18 | № 14
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Содержание

Заболевания кожи

Силина Л.В.
Алгоритмы топической терапии микозов на ежедневном приеме дерматолога 7

Шачнев А.С., Жукова О.В., Касихина Е.И.
Качество жизни пациентов с дисгидротической экземой: одномоментное исследование 14

Петунина В.В.
Иммунологические маркеры витилиго 24

Круглова Л.С., Шатохина Е.А.
Топическая терапия псориаза: инновационная классика 29

Потекаев Н.Н., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Гребенюк В.Н., Кочетков М.А., Катунина О.Р., Бузина К.И.
Мастоцитома и ювенильная ксантогранулема у детей 38

Терещенко Г.П., Гаджигороева А.Г., Романова Ю.Ю., Потекаев Н.Н.
Сравнительный анализ качества жизни, связанного с тревогой и депрессией, при гнездной алопеции, атопическом дерматите и при сочетании этих заболеваний 46

Свечникова Е.В., Жуфина С.Е.
Гнойный гидраденит – современные представления об этиологии, патогенезе и особенностях терапии 57

Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Бойко Н.А., Романова Г.В.
Психодерматологические расстройства как междисциплинарная проблема: особенности диагностики на примере собственных клинических наблюдений 65

Церикидзе Н.Г., Соболева А.Г., Соболев В.В., Сакания Л.Р., Потекаев Н.Н., Корсунская И.М.
Сравнительный анализ профилей экспрессии отдельных генов в мононуклеарах периферической крови пациентов с розацеа и здоровых волонтеров 72

Тарасенко Г.Н., Патронов И.В.
Нетакимаб в терапии псориатической эритродермии 78

Катханова О.А.
Новые топические комбинации в терапии акне 82

Жукова О.В., Артемьева С.И.
Генно-инженерная терапия псориаза: больше, чем просто очищение кожи 93

Загртдинова Р.М., Загртдинова Р.Н., Мустафаева Э.Ш.
Возможности повышения эффективности терапии акне 102

Бычкова Н.Ю., Лемытская В.Е., Соколовская Ю.А., Жукова О.В., Касихина Е.И.
Обзор современных методов лечения мелазмы 108

Орлова Е.А., Кандрашкина Ю.А., Левашова О.А., Костина Е.М., Штах А.Ф.
Динамика уровня интерлейкина-31 и 33, кортизола и филаггрина в сыворотке крови у беременных женщин с атопическим дерматитом на фоне лечения комбинацией эмолента и топического противозудного средства 118

Трихология

Терещенко Г.П., Жукова О.В., Острецова М.Н., Бобров М.А., Алхаффар С.
Папулосквамозные дерматозы волосистой части головы: ключевые аспекты дифференциальной диагностики и лечения 124

Торшин И.Ю., Громова О.А.
Эффективность применения биотина в терапии алопеции различного генеза, патологии кожи и ногтей 135

Баландин А.А., Юдина В.В., Баландина И.А., Патракова С.П., Коровяковская Н.М.
Возрастные изменения волосяной луковицы и стержня волоса у женщин в теменной области 146

Косметология

Ковалева Ю.С., Оробей М.В., Зяблицкая Н.К., Гольцов Р.Е.
Аллергический контактный дерматит в сфере бьюти-услуг 152

Акопян И.Х., Мураков С.В., Грачева С.Г., Бондаренко И.Н., Тимофеев А.В., Васильев С.В.
Комбинированная терапия атрофических рубцов радиоволновым методом воздействия и филлерами на основе гиалуроновой кислоты с предварительной субцизией 164

Разумовская Е.А.
Сочетанное применение трегалозы и ботулинического токсина типа А в программах оздоровления кожи REVITOX 177

Заболевания ногтей

Новикова В.В.
Эпидемиологические особенности микозов ногтей, кожи стоп и кистей в Пермском крае 186

medical council meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No. 14
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Content

Content

Dermal diseases

Silina L.V.
Algorithms for topical therapy of mycoses at the daily appointment of a dermatologist . . . 7

Shachnev A.S., Zhukova O.V., Kasikhina E.I.
Quality of life of patients with dyshidrotic eczema: a cross-sectional study . . . 14

Petunina V.V.
Immunologic markers for vitiligo . . . 24

Kruglova L.S., Shatokhina E.A.
Topical psoriasis therapy: An innovative classic. . . . 29

Potekaev N.N., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Grebenyuk V.N., Kochetkov M.A., Katunina O.R., Buzina K.I.
Mastocytoma and juvenile xanthogranuloma in children . . . 38

Tereshchenko G.P., Gadzhigoroeva A.G., Romanova Yu.Yu., Potekaev N.N.
Comparative analysis of Health-Related Quality of Life, anxiety and depression in patients with alopecia areata, atopic dermatitis and with association of these diseases . . . 46

Svechnikova E.V., Zhufina S.E.
Hidradenitis suppurativa: latest insights on the etiology, pathogenesis and features of therapy . . . 57

Tlish M.M., Shavilova M.E., Boyko N.A., Romanova G.V.
Psychodermatological disorders as an interdisciplinary problem: diagnostic features based on the example of our own clinical observations. . . . 65

Tserikidze N.G., Soboleva A.G., Sobolev V.V., Sakaniya L.R., Potekaev N.N., Korsunskaya I.M.
Comparative analysis of selected gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells in patients with rosacea and healthy volunteers . . . 72

Tarasenko G.N., Patronov I.V.
Netakimab in the treatment of psoriatic erythroderma . . . 78

Katkhanova O.A.
New topical combinations in acne therapy. . . . 82

Zhukova O.V., Artemyeva S.I.
Biological gene therapy for psoriasis: more than just skin clearance . . . 93

Zagrtdinova R.M., Zagrtdinova R.N., Mustafaeva E.Sh.
The possibilities of improving the effectiveness of acne therapy . . . 102

Bychkova N.Yu., Lemytskaya V.E., Sokolovskaya Ju.A., Zhukova O.V., Kasikhina E.I.
Review of modern melasma treatment methods. . . . 108

Orlova E.A., Kandrashkina Yu.A., Levashova O.A., Kostina E.M., Shtakh A.F.
Dynamics of the level of interleukin 31 and 33, cortisol and filaggrin in the blood serum of pregnant women with atopic dermatitis during treatment with a combination of an emollient and a topical antipruritic agent. . . . 118

Trichology

Tereshchenko G.P., Zhukova O.V., Ostretsova M.N., Bobrov M.A., Alhaffar S.
Papulosquamous scalp dermatoses: key aspects of differential diagnosis and treatment . . . 124

Torshin I.Yu., Gromova O.A.
The effectiveness of biotin in therapy alopecia of various origins, pathologies of the skin and nails . . . 135

Balandin A.A., Yudina V.V., Balandina I.A., Patrakova S.P., Korovyakovskaya N.M.
Age-related changes in the hair follicle and hair shaft in women in the parietal region . . . 146

Cosmetology

Kovaleva Ju.S., Orobei M.V., Zyablitskaya N.K., Goltsov R.E.
Allergic contact dermatitis in the beauty industry. . . . 152

Akopyan I.Kh., Murakov S.V., Gracheva S.G., Bondarenko I.N., Timofeyev A.V., Vasilyev S.V.
Combined treatment of atrophic scars using radiofrequency microneedling and hyaluronic acid fillers with subcision . . . 164

Razumovskaya E.A.
Combination of trehalose and botulinum toxin type A in REVITOX skin treatment protocols . . . 177

Nail diseases

Novikova V.V.
Epidemiological characteristic of nails, skin of the feet and hands mycoses in the Perm region . . . 186

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-284

Клинический случай / Clinical case

Алгоритмы топической терапии микозов на ежедневном приеме дерматолога

Л.В. Силина, https://orcid.org/0000-0001-7792-3290, si11ar@mail.ru
Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Резюме
В статье обсуждается актуальность вопросов увеличения числа часто встречающихся микозов на приеме врача дерматовенеролога, причин их возникновения, трансформации течения и применения этиологического эффективного лечения. Описаны механизмы развития различных микозов в зависимости от их этиологии, указаны коморбидные нарушения, сопутствующие микозам, указаны особенности клинической картины в зависимости от этиологического фактора и места локализации. В статье сделаны акценты на причины заражения человека грибковыми инвазиями, условия и многочисленные контактные пути. К современным особенностям течения грибковых болезней кожи следует отнести такие особенности, как формирование биопленок в очагах поражения, многоочаговость поражения, распространенность патологического процесса, частое формирование гранулем, фолликулов, возникновение многочисленных микидов, а также низкую вирулентность дерматофитов. В публикации рассмотрены различные клинические случаи соматически здоровых пациентов, страдающих различными микозами, вызванными вариантными факторами, с локализацией патологического процесса в различных местах. По назначению врача пациенты применяли традиционные схемы терапии, состоящие из наружного/топического лечения и общей терапии, строго в соответствии с клиническими рекомендациями – использование высокоактивных противогрибковых препаратов широкого спектра действия с фунгицидной, фунгистатической, антибактериальной, противовоспалительной и противозудной активностью. Указанные свойства обеспечивают низкую вероятность развития устойчивости микроорганизмов или рецидивов при лечении наружными формами противогрибковых наружных препаратов. По окончании курса лечения пациенты отмечали значительное улучшение состояния кожи в виде минимизации проявлений заболевания, исчезновения кожных высыпных элементов, зуда кожи, ликвидации эксфолиации.

Ключевые слова: микозы, дерматофитии, микроспория, отрубевидный (разноцветный) лишай, топическая терапия, сертаконазол

Для цитирования: Силина ЛВ. Алгоритмы топической терапии микозов на ежедневном приеме дерматолога. *Медицинский совет*. 2024;18(14):7–12. https://doi.org/10.21518/ms2024-284.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Algorithms for topical therapy of mycoses at the daily appointment of a dermatologist

Larisa V. Silina, https://orcid.org/0000-0001-7792-3290, si11ar@mail.ru
Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract
This article discusses the immediacy of the problem of rising incidence of common mycoses that dermatovenerologists deal with at outpatient visits, the reasons for their occurrence, conversion from one course of the disease to another and the use of etiological effective treatments. The author described the mechanisms of development of different mycoses according to their etiology, comorbid disorders accompanying mycoses and the features of the clinical picture based on etiological factors and sites of infection. The article places special emphasis on the reasons for infection with fungal invasions in humans, conditions and numerous contact routes. Modern features of the course of fungal skin diseases include formation of biofilms in the sites of infection, multicentricity, extension of the pathological process, frequent formation of granulomas, follicles, occurrence of numerous mycoides, as well as the low virulence of dermatophytes. The publication also presents various clinical cases of somatically healthy patients suffering from various mycoses caused by variant factors, which have pathological processes located in different sites. According to the doctor's prescription, patients used conventional treatment regimens that included external/topical treatment and general therapy, strictly in accordance with clinical guidelines – the use of highly active broad-spectrum antifungal drugs with fungicidal, fungistatic, antibacterial, anti-inflammatory and antipruritic action. These properties ensure a low probability resistance of microorganisms or relapses during treatment with topical dosage forms of antifungal drugs for cutaneous application. Upon completion of the course of treatment, patients reported a significant improvement in their skin condition resulting in minimization of disease symptoms, disappearance of skin rashes, skin itching, and elimination of exfoliation.

Keywords: mycoses, dermatophytosis, microsporia, pityriasis, topical therapy, sertaconazole

For citation: Silina LV. Algorithms for topical therapy of mycoses at the daily appointment of a dermatologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):7–12. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-284.

Conflict of interest: the author declare that there is no conflict of interest

© Силина ЛВ, 2024

ВВЕДЕНИЕ

По многочисленным данным литературы и статистических исследований, следует отметить тот факт, что за последние десятилетия повсеместно отмечается рост заболеваемости грибковыми инфекциями [1, 2]. Самыми распространенными считаются поверхностные дерматомикозы – обширная группа заболеваний, поражающих кожу и ее придатки: это микозы кожи, ногтей, волос, вызванные различными видами грибов-дерматофитов (дерматомицетами). Дерматофиты считаются основной причиной микозов гладкой кожи, за исключением микозов кожи кистей рук. Кроме того, следует отметить тот факт, что течение самой грибковой инфекции в настоящее время претерпевает выраженные изменения различного рода: меняются приоритетные места расположения их типичных локализаций, положительный ответ на проводимую эффективную ранее терапию, стандартные лабораторные результаты, как микроскопические, так и культуральные/наличие микст-инфекции и мн. др. К современным особенностям течения грибковых болезней кожи следует отнести такие особенности, как формирование биопленок в очагах поражения, многоочаговость поражения, распространенность патологического процесса, частое формирование гранулем, фолликулов, возникновение многочисленных микидов [2].

Низкая вирулентность дерматофитов – еще одна особенность возбудителей поверхностных микозов кожи. При возникновении ряда объективных и субъективных причин нарушается существующее равновесие между микробиотой организма и самим макроорганизмом. Причинами этих нарушений могут быть [3]:

- нарушение целостности кожного покрова (травмы, нанесения татуировок, косметические процедуры, самоповреждения);
- проникновение грибов в кожу способствует нарушение целостности кожи (ссадины, трещины в межпальцевых складках), обусловленные потертостью, повышенной потливостью или сухостью кожи, плохим высушиванием после водных процедур, узостью межпальцевых складок, плоскостопием, расстройством кровообращения при сосудистых заболеваниях конечностей и др.;
- генетически обусловленная предрасположенность;
- первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, заболевания эндокринной системы (гипотиреоз, гипертиреоз, сахарный диабет, ожирение), следствие заболеваний крови, а также при использовании антибактериальных, кортикостероидных и цитостатических препаратов;
- перенесенные в недавнем прошлом вирусные заболевания с тяжелым течением;
- нарушение самих свойств кожи – нестабильность pH-реакции и процесс ороговения (себорея, ихтиоз, фолликулярный кератоз).

Все вышеперечисленные причины в дальнейшем способствуют нарушению кожного микробиома с преобладанием в нем транзиторных и патогенных агентов, появлением микст-сообществ, что вызывает их избыточную колонизацию на коже, а затем инвазию и возникновение патологического процесса.

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных микозами, выделяют следующие формы, наиболее часто встречающиеся в практике [4]:

- дерматофития волосистой части головы и бороды включает в себя поражения при поверхностных и глубоких (инфильтративно-нагноительных) формах микроспории и трихофитии;
- дерматофития гладкой кожи – поражение гладкой кожи при поверхностной микроспории, трихофитии и руброфитии (зоофильными и антропофильными грибами);
- дерматофития (микоз) крупных складок – это поражение поверхностных слоев кожи при кандидозе и эпидермофитии (геофильными и антропофильными грибами).

Возбудителями микроспории являются грибы рода *Microsporum*, включающие антропофильный *M. ferrugineum*, зоофильный *M. canis (lanosum)* и геофильный *M. gypseum*. Заражение зоофильной микроспорией происходит в основном при контакте с больными животными или через предметы, инфицированные их шерстью. Трихофитию вызывают грибы рода *Trichophyton*. Поверхностную трихофитию вызывают антропофильные грибы *Tr. violaceum* и *Tr. tonsurans* (относящиеся к *Tr. endotrix*); глубокую (инфильтративно-нагноительную) – зоофильные *Tr. mentagrophytes*, *var. granulosum*, *Tr. verrucosum* и геофильные *Tr. gypseum* [5].

Наиболее частой причиной микоза кожи туловища, крупных складок кожи, стоп являются дерматофитии (эпидермофития, микроспория, трихофития, руброфития), а также кандидоз [6].

Возбудителем дерматофитий гладкой кожи являются возбудители микроспории и трихофитии (*spp. Microsporum*, *spp. Trichophyton*), руброфитии (*Tr. rubrum*). Причина микоза крупных складок – возбудители паховых дерматофитий (эпидермофития) *Epidermophyton floccosum* и кандидоза *spp. Candida*. Причиной микоза стоп являются возбудители дерматофитии стоп *Tr. rubrum* (трихофития) и *Tr. mentagrophytes* (эпидермофития). Заражение микотической инфекцией, как правило, происходит через обувь, одежду, предметы быта (маникюрные принадлежности, мыло, мочалки, предметы в бассейне, сауне), при посещении спортивных залов.

Причиной микоза стоп может быть руброфития и эпидермофития. Различают следующие клинические формы микоза стоп: сквамозную, гиперкератотическую, интертригинозную, дисгидротическую.

Сквамозная форма характеризуется наличием эксфолиации на коже межпальцевых промежутков и подошв. Эта форма является дебютной среди всех микозов стоп – на боковых поверхностях подошв также могут наблюдаться явления десквамации/отслаивания эпидермиса разной степени выраженности, с отсутствием или слабовыраженными субъективными ощущениями.

Гиперкератотическая форма проявляется диффузным или очаговым гиперкератозом боковых и подошвенных поверхностей стоп, несущих максимальную функциональную нагрузку. Как правило, пораженные участки кожи имеют слабовыраженную воспалительную окраску и покрыты отрубевидными чешуйками. Шелушение в кожных бороздах создает усиленный рисунок, кожа приобретает

своеобразный «припудренный» вид. Субъективно отмечаются сухость кожи, пациентов беспокоит умеренный зуд, несильная болезненность в местах поражения.

При интертригинозной форме поражаются межпальцевые складки, чаще между III и IV, IV и V пальцами стоп. Для заболевания характерно наличие воспалительной эритемы, отечности, мокнутия, мацерации, везикуляции по типу экзематозных дисгидротических эффлоресценций. Нередко образуются эрозии, покрытые серым налетом, глубокие болезненные трещины с отслаивающимся по периферии эпидермисом. Субъективно отмечаются зуд, жжение, болезненность в очагах поражения.

И наконец, дисгидротическая форма проявляется множественными везикулами с плотной покрышкой, высыпные элементы локализуются на своде стопы, в межпальцевых промежутках и на коже пальцев. Мелкие везикулы путем слияния образуют крупные многокамерные пузыри, при вскрытии которых возникают влажные эрозии розово-красного цвета с наличием бурых корок на поверхности. Высыпания располагаются на неизмененной коже. При распространении процесса присоединяются гиперемия, отечность и зуд кожи [6].

Микроспория гладкой кожи представлена отечными (возвышающимися) эритематозными очагами, с четкими границами, округлых или овальных очертаний, покрытыми сероватыми чешуйками, – эритематозно-сквамозная форма зоофильной микроспории. При антропонозной форме очаги имеют вид «мишени» (iris) с наличием валика из микроузелков и микровезикул. При периферическом росте появляются новые «окружности». Субъективные ощущения отсутствуют или больных беспокоит умеренный зуд.

Говоря о большой частоте встречаемости микозов у населения, нельзя не упомянуть и такое широко распространенное грибковое заболевание кожи, как отрубевидный/разноцветный лишай, относящийся к группе кератомикозов. Разноцветный (отрубевидный) лишай является поверхностной хронической грибковой инфекцией. Частота встречаемости данного дерматоза колеблется от 5 до 10% в умеренном климате и до 40–50% – в тропиках и субтропиках в связи с теплым климатом и повышенной влажностью. Возбудителем заболевания являются дрожжевые грибы рода *Malassezia* – комменсалы на коже человека, являющиеся частью ее нормальной микрофлоры. Установлено, что около 90% здоровых людей являются носителями сапрофитной формы гриба. Возбудителями разноцветного лишая являются диморфные липофильные дрожжи рода *Malassezia* – представители типичной кожной микрофлоры. Наиболее часто обнаруживаются *Malassezia globosa*, *M. sympodialis* и *M. furfur*, реже – *M. slooffiae*, *M. restricta* и *M. obtusa*. Именно они могут вызвать поражение кожи у людей. При определенных условиях, например гипергидрозе, когда происходят изменения состава пота, гиперсекреция сальных желез, нарушение эксфолиации рогового слоя эпидермиса, широкое применение антибиотиков, стероидов и др., комменсальные дрожжи трансформируются в патогенную мицелиальную форму [7].

В последние годы число больных отрубевидным/разноцветным лишаем увеличилось, что связано с усилением патогенных свойств возбудителя, появлением устойчивых бактериально-грибковых ассоциаций, учащением количества пациентов с отягощенной коморбидной патологией (иммунодефицитными состояниями, эндокринными и сосудистыми заболеваниями), изменяющимися социальными условиями жизни людей, трансформациями климата. Кроме того, следовало бы отметить, что часто пациенты нерационально ухаживают за кожей, используя косметические средства неэффективно или поддаваясь рекламе, советам друзей. Все эти факторы изменяют pH кожи, тем самым создавая благоприятные условия для роста и размножения дрожжевой грибковой флоры. Клиническая картина отрубевидного лишая представляет собой высыпания, чаще всего локализующиеся на коже груди, верхней части спины, плеч, задней и боковой поверхности шеи, волосистой части головы. Типичная сыпь при отрубевидном лишае – это нерезко очерченные светлые или темные пятна диаметром от 3 до 5 мм, круглой или овальной формы, без воспалительных явлений с цветом от розового до коричневого. Пятна чаще множественные, сливаются с образованием крупных полигональных очагов. На поверхности пятен при поскабливании определяются мелкопластинчатые отрубевидные чешуйки (симптом скрытого шелушения, симптом Бенье – Мещерского). После загара в результате усиления эксфолиации в очагах поражения остаются депигментированные участки кожи. Высыпания часто выглядят гиперпигментированными на более светлых типах кожи и гипопигментированными на темной или загорелой коже [7]. Разноцветный лишай, как правило, протекает без субъективных ощущений, у некоторых пациентов наблюдается легкий зуд. Симптомы могут усиливаться в жаркую погоду. Наибольшую обеспокоенность у пациентов, обращающихся за медицинской помощью, вызывает неприятный косметический вид кожи [8–10].

Следует отметить, что, несмотря на большое количество различных схем лечения (системные и топические антимикотические препараты), заболеваемость микозами остается на высоком уровне, при этом она напрямую коррелирует с частыми рецидивами, что, как правило, обусловлено несоблюдением схем лечения и реинвазией. Для лечения микозов стоп преимущественно используются топические препараты разных фармакологических групп (азолы, полиеновые антибиотики, аллиламины и др.). Топические антимикотики могут оказывать фунгистатическое или фунгицидное действие. Фунгистатическое действие характеризуется ингибированием механизмов синтеза, направленных на построение биоматериала новых микотических элементов в результате размножения грибов. Такими механизмами характеризуются ингибиторы синтеза эргостерина. В случае же фунгицидного эффекта действие препарата направлено непосредственно на структуру клетки самого гриба или включения в процесс ее жизнедеятельности. К препаратам, нарушающим синтез эргостерина, относятся азолы и аллиламины. Наибольшую перспективу для топической терапии имеют препараты с комплексным механизмом действия – фунгистатическим, фунгицидным и дополнительными действиями против микозов. Сертаконазол – молекула нового поколения с двойной прогрессивной передовой структурой среди других топических антимикотических препаратов

азолового ряда, производное имидазола и бензотиофена с широким спектром действия против 150 возбудителей дерматофитии и 110 штаммов *Candida*, *Malassezia* и др. Именно двойная структура позволяет сертаконазолу проявлять 5 действий: фунгицидное, фунгистатическое, антибактериальное, противовоспалительное, противозудное. Показано, что сертаконазол подавляет синтез эргостерола, основного компонента мембран грибковых клеток, что ведет в дальнейшем к увеличению проницаемости мембраны клеток гриба и впоследствие к его гибели. Устойчивое инновационное строение молекулы сертаконазола позволяет преодолевать перекрестную устойчивость основных возбудителей микозов. Таким образом, высокая антимикотическая активность сертаконазола сохраняется в отношении клинических изолятов дерматофитов со сниженной чувствительностью к другим азолам. Для сертаконазола характерно быстрое начало действия спустя 10 мин, пролонгация действия (до 48 ч), а защитный эффект может сохраняться в течение 2 нед. после отмены терапии, что очень важно для профилактика повторного инфицирования и снижения риска развития рецидивов после проведенного курса лечения. Также следует отметить, что одной из актуальных проблем применения антимикотических препаратов является резистентность, в т. ч. перекрестная, которая может служить причиной неэффективности терапии и развития рецидивов заболевания. Доказано, что комплексная молекула сертаконазола позволяет преодолевать перекрестную резистентность основных возбудителей микозов, антимикотическая активность сертаконазола сохраняется в отношении клинических изолятов дерматофитов со сниженной чувствительностью к другим азолам [3, 11]. Таким образом, на сегодняшний день сертаконазол является одним из самых высокоэффективных и безопасных препаратов для топической терапии микозов, используемых в рутинной практике врачей-дерматовенерологов. В России в рамках программы импортозамещения АО «Акрихин» разработал и выпустил в продажу современный анитимикотический лекарственный препарат для терапии микозов гладкой кожи и разноцветного лишая – 2% сертаконазол крем под торговым наименованием Акримиколь с эмолентной увлажняющей, успокаивающей и смягчающей основой.

Для демонстрации эффективности применяемого противогрибкового лечения сертаконазолом рассмотрим клинические примеры пациентов, обратившихся к автору публикации в последние три месяца.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

На приеме врача-дерматолога – пациент Т., 18 лет, с жалобами на высыпания пятнистого характера в правой подмышечной области, слабый зуд.

Анамнез заболевания: болен в течение двух недель, когда впервые появились шелушащиеся высыпания пятнистого характера в правой подмышечной области. Самостоятельно не лечился, приехав домой (находился в поездке на спортивных соревнованиях), обратился к врачу-дерматовенерологу. Ранее, шесть месяцев назад, аналогичные высыпания отмечал в паховой области, использовал мази, назначенные врачом спортивной команды, результат был успешным. Анамнез жизни: общее состояние удовлетворительное. Внешний вид соответствует возрасту. Аллергоанамнез не отягощен, вредных привычек нет. Перенесенные заболевания – детские инфекции. Занимается волейболом в течение нескольких лет.

При исследовании объективного статуса патологических проявлений не выявлено. Дерматологический статус: в правой подмышечной области и на теле определяются эритематозные высыпания воспалительного характера, слабошелушащиеся, которые образуют очаг с четкими контурами, склонными к периферическому росту. Краевая зона очага, покрытая чешуйками и корочками, в виде непрерывного валика незначительно выступает над его центром и окружающей кожей. Придатки кожи не изменены, периферические лимфатические узлы не пальпируются.

При лабораторном исследовании общий анализ крови, глюкоза крови, биохимический анализ крови на билирубин и трансаминазы, сифилис, ВИЧ – без патологии. При микроскопии чешуек эпидермиса и культуральном исследовании выявлен гриб *Epidermophyton floccosum*. Пациенту был поставлен диагноз «Микоз туловища B35.4».

Назначено топическое лечение препаратом сертаконазол 2% крем (Акримиколь) дважды в день в течение четырех недель с полным клиническим выздоровлением и повторным отрицательным лабораторным исследованием через месяц после окончания лечения на наличие выделенного гриба.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

На приеме пациентка М., 26 лет, с жалобами на высыпания на левом колене в виде отдельных элементов и слившихся очагов, слабый периодический зуд. Анамнез

Рисунок 1. Пациент Т., 18 лет, диагноз «Микоз туловища B35.4» до и после лечения
Figure 1. A 18-year-old patient T. diagnosed with mycosis of the trunk (ICD-10 code B35.4) before and after treatment

До лечения | Через 14 дней терапии

заболевания: больна более шести месяцев, самостоятельно использовала гормональные мази с минимальным положительным эффектом. Попыток самолечения гормонами было три. Несколько месяцев назад домой с улицы взяла кота, но специальную обработку и обследование животного на инфекции и грибы у ветеринара не проводила. Анамнез жизни: общее состояние удовлетворительное. Внешний вид соответствует возрасту. Аллергоанамнез не отягощен, вредных привычек нет. Перенесенные заболевания – детские инфекции, страдает хроническим гастритом.

При исследовании объективного статуса патологических проявлений не выявлено. Дерматологический статус: в области левого колена определяются эритематозные высыпания воспалительного характера, слабошелушащиеся, которые образуют очаг с контурами, напоминающими концентрические кольца, склонные к периферическому росту, периферические отсевы от основного очага. Придатки кожи не изменены, периферические лимфатические узлы не пальпируются.

При лабораторном исследовании общий анализ крови, глюкоза крови, биохимический анализ крови на билирубин и трансаминазы, сифилис, ВИЧ – без патологии. При микроскопии чешуек эпидермиса и культуральном исследовании выявлен гриб *Microsporum canis*, также при исследовании в лампе Вуда выявлено неяркое изумрудно-зеленое свечение. Пациентке был поставлен диагноз «Микроспория гладкой кожи B 35.0.».

Назначено топическое лечение 2% сертаконазолом крем (Акримиколь) дважды в день в течение четырех недель с клиническим выздоровлением и повторным отрицательным лабораторным исследованием через месяц после окончания лечения на наличие выделенного гриба. Рекомендовано провести осмотр домашнего животного у ветеринара.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Р., 20 лет, студент, на приеме у врача-дерматовенеролога с жалобами на пятнистые высыпания в области груди, слабый зуд кожи.

Анамнез заболевания: болен около года, когда начал отмечать периодическое появление пятнистых высыпаний на груди, спине. Самостоятельно не лечился. Активно занимается спортом – ходит в спортзал на силовые тренажеры. Анамнез жизни: общее состояние удовлетворительное. Внешний вид соответствует возрасту. Аллергоанамнез не отягощен, вредных привычек нет. Перенесенные заболевания – детские инфекции. Занимается волейболом в течение нескольких лет.

При исследовании объективного статуса патологических проявлений не выявлено. Дерматологический статус – на передней поверхности грудной клетки, на спине – округлые пятна разных цветов – от бледно-розового до кофейного. Поверхность высыпаний покрыта белыми отрубевидными чешуйками, при поскабливании ногтем легко возникает шелушение, причем пластинчатыми чешуйками (феномен удара ногтем, симптом Бенье). Положителен симптом Бальзера с йодной настойкой. Придатки кожи не изменены, периферические лимфатические узлы не пальпируются.

При лабораторном исследовании общий анализ крови, глюкоза крови, биохимический анализ крови на билирубин и трансаминазы, сифилис, ВИЧ – без патологии. При микроскопическом исследовании чешуек выявлен дрожжеподобный гриб *Malassezia furfur*. Исследование в лампе Вуда показало умеренно выраженное

● ***Рисунок 2.*** Пациентка М., 26 лет, диагноз «Микроспория гладкой кожи B35.0» до и после лечения

● ***Figure 2.*** A 26-year-old patient M. diagnosed with microsporia of smooth skin (ICD-10 code B35.0) before and after treatment

До лечения | Через 21 день терапии

● ***Рисунок 3.*** Пациент Р., 20 лет, диагноз «Отрубевидный лишай B36.0» до и после лечения

● ***Figure 3.*** A 20-year-old patient R. diagnosed with pityriasis versicolor (ICD-10 code B36.0) before and after treatment

До лечения | Через 14 дней терапии

коричневатое свечение. Пациенту был поставлен диагноз «Разноцветный лишай B36.0». Назначено топическое лечение 2% сертаконазолом крем (Акримиколь) дважды в день в течение четырех недель с клиническим выздоровлением и повторным отрицательным лабораторным исследованием через месяц после окончания лечения на наличие выделенного гриба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании приведенных клинических примеров можно сделать следующие выводы:

- Сертаконазол является высокоактивным противогрибковым препаратом широкого спектра действия с фунгицидной, фунгистатической, антибактериальной, противовоспалительной и противозудной активностью. Указанные свойства обеспечивают низкую вероятность развития устойчивости микроорганизмов или рецидивов при лечении наружными формами сертаконазола.
- Акримиколь крем может быть препаратом первой линии в терапии микозов гладкой кожи и разноцветного лишая, в т. ч. рецидивирующих, ассоциированных с аллергией и воспалительными формами данной инфекции.

Широкое внедрение в рамках программы импортозамещения доступного препарата Акримиколь обогатит практический опыт дерматовенерологов и будет способствовать развитию отечественной медицинской микологии.

Поступила / Received 15.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2024
Принята в печать / Accepted 15.06.2024

Список литературы / References

1. Martinez-Rossi NM, Peres NTA, Bitencourt TA, Martins MP, Rossi A. State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(8):629. https://doi.org/10.3390/jof7080629.
2. Koçinaj AF, Kotori MG, Koraqi A, Fida M. Dermatomycosis Frequency and Localization Sites. *Med Arh*. 2015;69(1):58–59. https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.58-59.
3. Круглова ЛС, Майоров РЮ. Микозы кожи: вопросы эффективной терапии. *Медицинский алфавит*. 2022;1(27):24–28. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-24-28.
   Kruglova LS, Mayorov RYu. Mycoses of the skin: Issues of effective Therapy. *Medical Alphabet*. 2022;1(27):24–28. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-24-28.
4. Сергеев ВЮ, Сергеев АЮ. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека. *Consilium Medicum*. 2008;(1):30–35.
   Sergeev VYu, Sergeev AYu. Dermatophytosis: New in the diagnosis, therapy and prevention of the most common human mycoses. *Consilium Medicum*. 2008;(1):30–35. (In Russ.)
5. Матушевская ЕВ, Свирщевская ЕВ. Топические формы сертаконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;90(5):106–111. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-5-106-111.
   Matushevskaya EV, Svirshchevskaya EV. Topical forms of sertaconazole in the treatment of fungal infections of the skin. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;90(5):106–111. (In Russ.) https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-5-106-111.
6. Свирщевская ЕВ, Матушевская ЕВ, Иванова МА, Владимирова ЕВ, Матушевская ЮИ. Эпидемиология, лечение и профилактика поверхностных микозов кожи. *Медицинский совет*. 2024;(5):222–228. https://doi.org/10.21518/ms2024-156.
   Svirshchevskaya EV, Matushevskaya EV, Ivanova MA, Vladimirova EV, Matushevskaya YI. Epidemiology, therapy and prevention of superficial skin mycoses. *Meditsinskiy sovet*. 2024;(5):222–228. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-156.
7. Малярчук ТА, Соколова ТВ. Осложненный микоз стоп: тактика его лечения сертаконазолом. *Дерматовенерология и эстетическая медицина*. 2014;(1):187–188. Режим доступа: https://irkgmu.ru/src/portfolio/2344.pdf#page=188.
   Malyarchuk TA, Sokolova TV. Complicated foot mycosis: Tactics of its treatment with sertaconazole. *Dermatovenerologiya va Estetik Tibbiyot*. 2014;(1):187–188. (In Russ.) Available at: https://irkgmu.ru/src/portfolio/2344.pdf#page=188.
8. Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology*. 2004;209(4):301–307. https://doi.org/10.1159/000080853.
9. Smolle JH, Kahofer P, Pfaffentaler E. Risk factors for local complications in erysipelas. *Hautarzt*. 2000;51(1):14–18. https://doi.org/10.1007/s001050050004.
10. Елинов НП, Васильева НВ, Разнатовский КИ. Дерматомикозы, или поверхностные микозы кожи и ее придатков – волос и ногтей. *Проблемы медицинской микологии*. 2008;10(1):27–34. Режим доступа: https://mycology.szgmu.ru/vypuski-zhurnala-problemy-meditsinskoj-mikologii.
    Yelinov NP, Vasilyeva NV, Raznatovsky KI. Dermatomycoses, or superficial mycoses of skin and its appendages – hairs and nails. Laboratory diagnosis. *Problems in Medical Mycology*. 2008;10(1):27–34. (In Russ.) Available at: https://mycology.szgmu.ru/vypuski-zhurnala-problemy-meditsinskoj-mikologii.
11. Соколова ТВ, Росель К. Выбор рационального подхода к терапии микозов кожи – основа эффективности лечения. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(2):17–26. https://doi.org/10.17116/klinderma201817217-26.
    Socolova TV, Rassel K. The development of a rational approach to the therapy of fungal skin infections as the basis of effective treatment. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(2):17–26. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma201817217-26.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторе:

Силина Лариса Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; si11ar@mail.ru

Information about the author:

Larisa V. Silina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Kursk State Medical University; 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia; si11ar@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-310

Оригинальная статья / Original article

Качество жизни пациентов с дисгидротической экземой: одномоментное исследование

А.С. Шачнев[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1655-8992, dr.shachnev@gmail.com
О.В. Жукова[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru
Е.И. Касихина[1,2], https://orcid.org/0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

[1] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

[2] Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Введение. Дисгидротическая экзема (ДЭ) – разновидность истинной экземы, склонная к хроническому рецидивирующему течению, оказывающая негативное влияние на качество жизни пациентов. В отечественной литературе уделяется недостаточное внимание изучению роли и характера течения заболевания на повседневную жизнь больных ДЭ.

Цель. Изучить влияние ДЭ кистей рук на качество жизни пациентов в зависимости от пола. Дать описание клинических случаев ДЭ и опыта наружной терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 105 пациентов с ДЭ в возрасте от 18 до 52 лет, средний возраст составил 31,3 ± 8,1 года. Качество жизни оценивалось с помощью Дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Для клинической оценки тяжести ДЭ использовался Индекс площади поражения и степени тяжести ДЭ (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index, DASI).

Результаты. Все пациенты, страдающие ДЭ, отметили негативное влияние кожного процесса на качество жизни. В то же время средний балл DLQI у всех пациентов составил 6,99 ± 4,6, что свидетельствует об умеренном нежелательном влиянии ДЭ на качество жизни без статистически значимых различий по половому признаку. Средний балл индекса DASI составил 12,6 ± 8,8, что свидетельствует о преобладании в выборке легкой степени тяжести ДЭ. У женщин чаще диагностировался процесс средней степени тяжести и индекс DASI составил 13,2 ± 8,5. Исследованием продемонстрировано, что женский пол в большей степени подвержен влиянию симптомов ДЭ на качество жизни вне зависимости от степени тяжести и распространенности процесса на коже, а минимальные изменения на коже могут оказывать негативное влияние на качество жизни. В статье представлены клинические примеры успешной терапии ДЭ с локализацией на коже кистей рук наружным препаратом, содержащим комбинацию 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола.

Выводы. Наружная терапия ДЭ должна осуществляться вне зависимости от степени тяжести, отдавать предпочтение стоит методам терапии, дающим хорошие результаты в кратчайшие сроки с целью уменьшения выраженности симптомов, достижения быстрой и стойкой ремиссии, а также улучшения качества жизни пациентов. Топическая терапия фиксированной комбинацией бетаметазона дипропионата 0,05%, гентамицина сульфата 0,1% и клотримазола 1% оказывает быстрый терапевтический эффект, уменьшает основные симптомы ДЭ и положительно влияет на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: дисгидротическая экзема, качество жизни, наружная терапия, бетаметазона дипропионат, гентамицин

Для цитирования: Шачнев АС, Жукова ОВ, Касихина ЕИ. Качество жизни пациентов с дисгидротической экземой: одномоментное исследование. *Медицинский совет*. 2024;18(14):14–22. https://doi.org/10.21518/ms2024-310.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Quality of life of patients with dyshidrotic eczema: a cross-sectional study

Aleksandr S. Shachnev[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1655-8992, dr.shachnev@gmail.com
Olga V. Zhukova[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru
Elena I. Kasikhina[1,2], https://orcid.org/0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

[1] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

[2] Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Introduction. Dyshidrotic eczema (DE) is a type of true eczema, prone to chronic recurrent course, which has a negative impact on the quality of life of patients. In the domestic literature, insufficient attention is paid to the study of the role and nature of the course of the disease on the daily life of patients with DE.

Aim. To study the quality of life in patients of DE. Provide a description of a clinical cases of DE and experience with external therapy.

Materials and methods. 105 patients with DE aged 18 to 52 years were included in the study, the mean age was 31.3 ± 8.1 years. The quality of life was assessed using the Dermatology Life Quality Index (DLQI). The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index (DASI) was used to clinically assess the severity of DE.

© Шачнев АС, Жукова ОВ, Касихина ЕИ, 2024

Results. All patients suffering from DE noted a negative impact of the skin process on the quality of life. At the same time, the average DLQI score in all patients was 6.99 ± 4.6, which indicates a moderate undesirable effect of DE on the quality of life, without statistically significant differences by gender. The average DASI score was 12.6 ± 8.8, which indicates a predominance of mild DE in the sample. In women, a process of moderate severity was more often diagnosed and the DASI index was 13.2 ± 8.5. The study demonstrated that the female gender is more susceptible to the influence of DE symptoms on the quality of life, regardless of the severity and extent of the skin process, and minimal changes in the skin can have a negative impact on the quality of life. The article presents clinical examples of successful treatment of DE localized on the skin of the hands with an external preparation containing a combination of 0.05% betamethasone dipropionate, 0.1% gentamicin sulfate and 1% clotrimazole.
Conclusion. DE is a common condition and affects quality of life. Proper diagnosis is essential for effective and efficient treatment. External therapy with the inclusion of a cream (ointment) containing a combination of 0.05% betamethasone dipropionate, 0.1% gentamicin sulfate and 1% clotrimazole *g*ives better results and increases satisfaction with the treatment of patients with DE.

Keywords: dyshidrotic eczema, quality of life, external therapy, betamethasone dipropionate, gentamicin

For citation: Shachnev AS, Zhukova OV, Kasikhina EI. Quality of life of patients with dyshidrotic eczema: a cross-sectional study. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):14–22. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-310.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Дисгидротическая экзема (ДЭ), или острый рецидивирующий везикулярный дерматит, – разновидность экземы, характеризующаяся появлением на коже латеральной поверхности пальцев кистей и/или стоп, на коже ладоней и/или подошв плотных, глубоко расположенных везикул или буллезных элементов, склонная к длительному рецидивирующему течению, развитию осложнений, резистентности к проводимой терапии и существенному негативному влиянию на качество жизни [1, 2].

Результаты исследований, посвященных распространенности различных форм экземы, и в т. ч. дисгидротической, являются неоднородными. Доля ДЭ в структуре экзематозных поражений кожи костей и стоп варьирует от 6 до 51,3% в различных климатических зонах [3, 4]. Преимущественная регистрация случаев ДЭ отмечается у пациентов в возрастной группе 20–30 лет без существенных различий по половому признаку, что подчеркивает актуальность изучения причин высокой заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста [5, 6]. Экзема является мультифакториальным распространенным заболеванием. Продемонстрировано, что профессиональные факторы могут спровоцировать экзематозный процесс у 40% людей. Примером служат профессии, связанные с работой во влажных условиях, частым контактом с водой и моющими средствами (медицинские работники, парикмахеры, уборщики и др.). Влажная работа определяется как контакт с водой более 2 ч в день, мытье рук свыше 20 раз в сутки или использование воздухонепроницаемых перчаток более 2 ч в день [7–9].

Кожа может выдержать определенный уровень воздействия раздражителей, прежде чем будет нарушена ее регенеративная способность и разовьется экзематозный процесс. Наиболее важным внутренним фактором риска развития дисгидротической экземы является атопия, тогда как работа руками во влажных условиях является наиболее распространенным внешним провоцирующим фактором [7]. Этиопатогенез ДЭ включает провоцирующую роль таких факторов, как эмоциональное перенапряжение, курение, холодный и сухой воздух, низкая влажность помещения и гипергидроз [10]. Результаты исследований, опубликованных в 2021–2023 гг., продемонстрировали, что образ жизни влияет на риск развития экземы кистей [11]. Все атопические заболевания, отягощенный аллергоанамнез у родственников первой линии, женский пол и ожирение повышают риск развития экземы, тогда как физическая активность снижает риск развития заболевания [12]. Связь между дерматологической патологией, образом и качеством жизни все чаще становится предметом исследований. Различные факторы риска и образ жизни могут влиять на иммунную систему, изменять выраженность воспалительного процесса и клиническое течение заболевания.

Для везикулярной экземы характерны частые рецидивы, интервалы между которыми составляют недели или месяцы. Спустя 2–3 нед. существования везикулы рассасываются путем инволюции, завершаясь десквамацией, при этом новые обострения наблюдаются с различной периодичностью. Рецидивы могут возникать настолько часто, что ДЭ перерастает в хроническую форму, высыпания нередко сопровождаются зудом и, как следствие, развитием вторичной инфекции, ДЭ может перерасти в изнурительное расстройство [13, 14]. В 80% случаев в патологический процесс вовлекается только кожа кистей [5], при этом кисти являются одним из наиболее значимых органов человеческого тела как в функциональном, так и в социальном аспекте. Прикосновения, приветствия и выполняемая кистями работа – основная социально значимая функция, внешний вид которой имеет большое значение для людей. Изменение внешнего вида и видимые симптомы экземы на кистях могут поставить под угрозу многие аспекты повседневной привычной активности, существенно влияя на качество жизни [15, 16].

По данным шведского исследования B. Meding et al., посвященного изучению последствий экземы кистей, значительное ухудшение качества жизни отмечалось у 81,3% респондентов, 54,4% из которых испытывали частый зуд [17]. Несмотря на то что болезнь не приводит к смертности, хроническое течение экземы может приводить к значительным ограничениям в повседневной

активности [6]. Рецидивирующее течение заболевания мешает пациентам выполнять привычные действия, а также вызывает стигматизацию и социальное дистанцирование, связанное расположением на такой заметной части тела. Это приводит к дополнительным проблемам, таким как изменение или отказ от привычных занятий, необходимость смены хобби, нарушения сна, и к более серьезным состояниям, таким как тревожность и депрессия [18]. В одноцентровом проспективном исследовании, проведенном A. Kouris et al. в 2015 г., впервые было сообщено о высокой частоте тревожности и обсессивно-компульсивных расстройствах у пациентов с хронической экземой кистей. Изменения на коже пациентов могут быть самоиндуцированными и представлять собой дерматологические проявления компульсивных черт характера, при этом клиническая картина может усугубляться обсессивно-компульсивными тенденциями, связанными с расчесыванием, ковырянием и растиранием кожи, как следствие, тревога и депрессия могут приводить к снижению приверженности терапии или преждевременному прекращению лечения, что влияет на продолжительность заболевания, формируя «порочный круг» [19].

Экзематозный процесс влияет на производительность труда, работоспособность и перспективы карьерного роста, пациенты сталкиваются с необходимостью ограничений в работе, а в тяжелых случаях – полной смены профессии [20, 21]. Экзема остается одной из распространенных причин отпуска по болезни [22]. По данным датского когортного исследования, о необходимости отпуска по болезни сообщили 57% респондентов, страдающих хронической экземой кистей, у 19,9% продолжительность больничного листа составляла более 5 нед. [23]. По данным S. Cazzaniga, в Швейцарии 14,8% пациентов были вынуждены временно ограничить работу или сменили ее в течение года [24].

Ввиду хронического и рецидивирующего течения дисгидротической экземы пациенты несут значительное бремя расходов, связанное как с прямыми материальными затратами на лечение, в особенности у лиц с тяжелым и неконтролируемым течением заболевания, так и с косвенными издержками, связанными с ограничениями или потерей рабочего времени [22, 25, 26]. При этом наименьшие затраты отмечаются на топические глюкокортикостероиды, являющиеся наиболее распространенным методом лечения ДЭ, стоимость которого значительно ниже по сравнению с вариантами системной терапии, вероятно, в виду поражения везикулярной экземой ограниченных участков кожи и необходимости использования меньшего количества топического препарата [25].

Учитывая воздействие на клиническую картину различных факторов, лечение экземы кистей является сложной задачей для клиницистов, поскольку для регресса симптомов и достижения стойкой ремиссия необходимо воздействовать не на один механизм заболевания, а на различные возможные факторы и процессы, влияющие на клиническую картину в целом [21].

Цель – изучить влияние дисгидротической экземы кистей рук на качество жизни пациентов в зависимости от пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное одноцентровое одномоментное сплошное неконтролируемое исследование.

Критерии включения: возраст старше 18 лет и установленный диагноз «Дисгидротическая экзема кистей рук». Классификация экземы проведена в соответствии с классификацией МКБ-10 – L30.1.

Критерии невключения не запланированы. Контрольная группа не формировалась.

В исследование были включены данные 105 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ в период с марта 2022 по июнь 2023 г.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза и физикальное обследование. Для оценки качества жизни использовался Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI). DLQI – валидированный опросник, состоящий из 10 пунктов, использующийся для оценки качества жизни у пациентов с дерматологическими заболеваниями старше 16 лет. Анализ оценки качества жизни проводится по шести основным разделам: «симптомы и эмоции» (2 вопроса), «повседневная деятельность» (2 вопроса), «отдых/досуг» (2 вопроса), «работа и учеба» (1 вопрос), «межличностные отношения» (2 вопроса) и «лечение» (1 вопрос). Критерии ответов: не беспокоит (0 баллов), незначительно (1 балл), сильно (2 балла) и очень сильно (3 балла). Подсчет производится простым суммированием баллов, начисленных за каждый ответ. Диапазон учета общего балла колеблется от 0 до 30 баллов, где 0–1 – не оказывает влияния на качество жизни; 2–5 – незначительно; 6–10 – умеренно; 11– 20 – сильное влияние и 21–30 – очень сильное влияние на качество жизни [27].

Расчет оценки тяжести ДЭ производился с помощью Индекса площади поражения и степени тяжести дисгидротической экземы (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index, DASI). Итоговые значения индекса учитывают площадь поражения кожных покровов и выраженность четырех основных клинических признаков заболевания: везикулы, эритема, шелушение и зуд. Максимальная сумма баллов DASI составляет 60, где 0–15 – слабая, 16–30 – умеренная, и 31–60 – тяжелая [28, 29].

Анализ данных проводился с помощью программы Microsoft Excel версия 2016, для расчетов и построения графиков использовалась программа StatTech версии. 4.2.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Описательная статистика представлялась в виде анализа структуры выборки по отдельным критериям (в % от общего количества), анализа средних значений полученных результатов ± стандартного отклонения (SD), а также в виде корреляционного анализа. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличных от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной

от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 105 больных ДЭ в возрасте от 19 до 52 лет. Средний возраст составил 31,3 ± 8,1 года, 54 (51,4%) мужчины и 51 (48,6%) женщина. Статистически значимых различий по полу не выявлено (p = 0,663) (*табл. 1*).

Статистически значимых различий при оценке взаимосвязи значений DLQI и пола выявлено не было (p = 0,663) (используемый метод – U-критерий Манна – Уитни).

У пациентов с дисгидротической экземой среднее значение индекса DLQI составило 6,99 ± 4,6 балла, что демонстрирует умеренное влияние ДЭ на качество жизни.

В процессе исследования был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи DLQI и возраста. При оценке связи возраста и DLQI связь отсутствовала (p = 0,077) (*рис. 1*).

Результаты оценки индекса качества жизни продемонстрировали отсутствие влияния ДЭ на качество жизни только у 3 (2,9%) пациентов мужского пола. У женщин этот показатель был отрицательный (*табл. 2*). На незначительное влияние заболевания на качество жизни указал 41 (39,0%) пациент, умеренное – 42 (40,0%), сильное – 16 (15,2%), очень сильное – 3 (2,9%).

Анализ силы влияния дисгидротической экземы по разделам DLQI показал наибольшее влияние в разделах «симптомы и ощущения», «повседневная деятельность», «работа и учеба», преимущественно у женщин. Мужчины чаще, чем женщины, отмечали негативное влияние ДЭ на отдых и межличностные отношения (*табл. 3*).

По оценке индекса площади поражения и степени тяжести дисгидротической экземы (DASI) средний балл составил 12,6 ± 8,8, что соответствует легкой степени тяжести дисгидротической экземы. Средний балл DASI у женщин составил 13,2 ± 8,5, что свидетельствует о высокой частоте встречаемости более распространенного поражения ДЭ у женщин. Общая оценка DASI показывает, что легкая степень тяжести встречается у 68,6% (n = 72), умеренная – у 30,5% (n = 32) и тяжелая – у 0,9% (n = 1) (*табл. 4*).

Рисунок 1. Зависимость DLQI от возраста
Figure 1. DLQI dependence on age

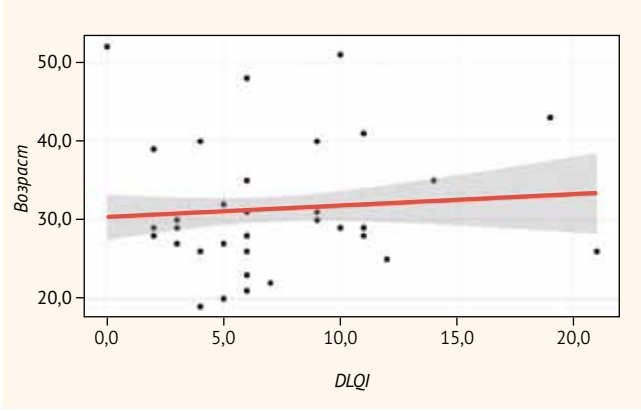


Таблица 1. Значения дерматологического индекса качества жизни пациентов с дисгидротической экземой (Dermatology Life Quality Index, DLQI)
Table 1. Values of Dermatology Life Quality Index, DLQI of patients with dyshidrotic eczema

Пол, n	Мужчины (n = 54) M ± m	Женщины (n = 51) M ± m	Итого (n = 105) M ± m
Общий средний балл DLQI	7,03 ± 5,09	6,94 ± 4,07	6,99 ± 4,6

Таблица 2. Распределение показателей влияния на качество жизни пациентов с дисгидротической экземой
Table 2. Distribution of indicators of influence on the quality of life of patients with dyshidrotic eczema

Показатель	Мужчины (n = 54)	Женщины (n = 51)	Итого (n = 105)
Не оказывает влияние (n, %)	3 (5,6%)	-	3 (2,9%)
Незначительное (n, %)	20 (37%)	21 (41,2%)	41 (39,0%)
Умеренное (n, %)	21 (38,9%)	21 (41,2%)	42 (40,0%)
Сильное (n, %)	7 (12,9%)	9 (17,6%)	16 (15,2%)
Очень сильное (n, %)	3 (5,6%)	-	3 (2,9%)

Таблица 3. Анализ силы влияния дисгидротической экземы по разделам дерматологического индекса качества жизни пациентов в группах сравнения
Table 3. Analysis of the strength of the influence of Dyshydrotic Eczema by sections of the dermatological index of quality of life of patients in comparison groups

Раздел	Мужчины (n = 54)	Женщины (n = 51)	Все (n = 105)
Симптомы и ощущения (0–6)	2,4 ± 1,5	2,7 ± 1,23	2,54 ± 1,4
Повседневная деятельность (0–6)	1,4 ± 1,01	1,6 ± 1,04	1,5 ± 1,02
Отдых / досуг (0–6)	1,4 ± 1,5	0,7 ± 1,02	1,03 ± 1,3
Работа и учеба (0–3)	0,3 ± 0,6	1,05 ± 1,4	0,68 ± 1,1
Межличностные отношения (0–6)	0,8 ± 1,4	0,4 ± 0,6	0,57 ± 1,1
Лечение (0–3)	0,7 ± 0,8	0,5 ± 0,9	0,7 ± 0,9

Таблица 4. Средние и общие баллы индекса площади поражения и степени тяжести дисгидротической экземы (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index, DASI) у пациентов в группах сравнения
Table 4. Average and total scores of the index of lesion area and severity of Dyshydrotic Eczema (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index, DASI) in patients in comparison groups

Показатель	Мужчины (n = 54)	Женщины (n = 51)	Все (n = 105)
Средний балл DASI	11,9 ± 9,1	13,2 ± 8,5	12,6 ± 8,8
Легкая степень (0–15 баллов), n, %	39 (72,2%)	33 (64,7%)	72 (68,6%)
Средняя степень (16–30 баллов), n, %	14 (25,9%)	18 (35,2%)	32 (30,5%)
Тяжелая степень (31–60 баллов), n, %	1 (1,9%)	-	1 (0,9%)

У женщин средний балл DASI выше, чем у мужчин, что свидетельствует о преобладании более распространенных форм ДЭ у женщин. В нашей выборке женщины с тяжелым течением ДЭ отсутствовали.

В процессе исследования было изучено наличие связи между индексами DASI и DLQI. Выявлена слабая корреляция между индексом качества жизни и степенью тяжести дисгидротической экземы. Данный результат можно связать с особенностями субъективной оценки качества жизни пациентами (p = 0,110) (*рис. 2*).

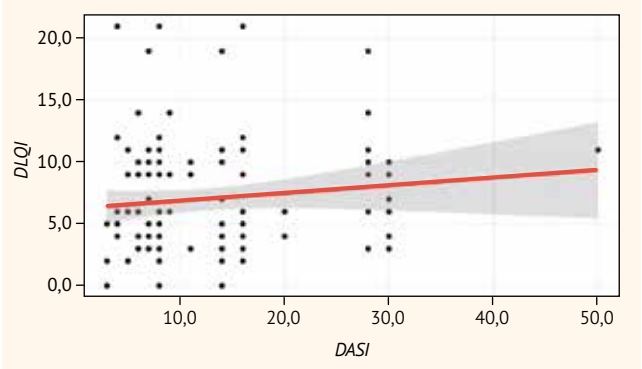
При оценке связи DLQI и DASI была установлена прямая связь слабой силы (p = 0,110).

ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования все пациенты, страдающие ДЭ, отметили негативное влияние кожного процесса на качество жизни. В то же время средний балл DLQI у всех пациентов составил 6,99 ± 4,6, что свидетельствует об умеренном нежелательном влиянии ДЭ на качество жизни, это согласуется с результатами аналогичных зарубежных исследований [30–32]. Так, по данным исследования T. Agner et al., женский пол связан с бóльшим негативным влиянием на качество жизни при аналогичной клинической картине экземы у мужчин [31]. Результаты нашего исследования не выявили статистически значимых различий в значениях DLQI у мужчин и женщин. Однако детальный анализ шести разделов индекса DLQI выявил наибольшие различия показателей в разделах «симптомы и ощущения», в котором пациенты женского пола имели более высокие баллы, за которыми следовали «повседневная деятельность», «работа и учеба». У мужчин выявлены более высокие значения связи между разделами «отдых/досуг», «межличностные отношения», «лечение» и заболеванием, чем у женщин [30, 33, 34].

Средний балл индекса DASI составил 12,6, что свидетельствует о преобладании легкой степени тяжести ДЭ в изучаемой выборке. Среднее значение DASI у женщин составило 13,2 ± 8,5, что связано с большей частотой ДЭ средней степени тяжести у лиц женского пола, вероятно, в виду особенностей повседневной деятельности, быта, частого контакта с водой или моющими средствами, а также других различных факторов, чаще преобладающих в жизни женщин. Следует отметить, что в подавляющим большинстве случаев у пациентов как женского, так и мужского пола преобладает поражение кожи на доминирующей руке, у правшей – правая, у левшей – левая.

Рисунок 2. Зависимость индексов DLQI и DASI
Figure 2. Dependence of DLQI and DASI indices



Отмечена слабая корреляция между качеством жизни и степенью тяжести ДЭ, вероятно, в связи с достаточно субъективной оценкой качества жизни пациентами. Несмотря на то что тяжесть дисгидротической экземы в нашем исследовании менее выражена у мужчин, чем у женщин, общие баллы DLQI показывают схожие результаты без различий по половому признаку, однако среди опрошенных пациентов женского пола не было ответов «не влияет на качество жизни», что, по-видимому, демонстрирует негативное влияние на качество жизни даже минимально видимых изменений на коже у женщин.

Ограничением данного исследования можно считать недостаточную выборку групп пациентов с тяжелой формой ДЭ. Также в данную выборку не были включены пациенты с одновременным поражением ладоней и подошв. Мы предполагаем, что подсчет индекса DASI у пациентов с поражением ладоней и подошв должен оцениваться по отдельности, без учета среднего значения, т. к. данный подход приводит к существенному искажению результата и демонстрирует меньшие показатели тяжести ДЭ, что не соответствует клинической оценке степени тяжести и требует дополнительного изучения.

Далее в качестве примеров приводим собственные клинические наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент М., 32 года, обратился с жалобами на длительно существующие зудящие высыпания, покраснение, трещины, шелушение на коже кистей. Из анамнеза известно, что вышеописанные симптомы беспокоили в течение длительного времени, с детства. В младенчестве наблюдался с диагнозом «Атопический дерматит». Пищевая аллергия на цитрусовые фрукты и шоколад. Обострения чаще отмечал в холодное время года без четкой связи с какими-либо провоцирующими факторами. Воспалительный процесс дебютировал с появления пузырьков и зуда на ладонях и боковых поверхностях пальцев, после чего распространялся с вовлечением всей площади ладоней. Самостоятельно использовал увлажняющий крем – эффекта на фоне применения не отмечал.

Объективно кожный патологический процесс носил острый воспалительный распространенный симметричный характер, локализованный преимущественно на коже ладонной поверхности кистей и латеральной поверхности пальцев. Представлен очагами разлитой эритемы и инфильтрации, множественными сгруппированными микровезикулами с плотной покрышкой, напоминающими зерна сáго, микроэрозиями с ободком из отслаивающегося эпидермиса, мелко- и крупнопластинчатыми чешуйками, трещинами. Субъективно отмечался умеренный периодический зуд.

Лабораторные показатели общего и биохимического анализа крови, мочи – в пределах референсных значений. В микроскопическом исследовании элементы патогенного гриба не обнаружены. Исследование микробного биоценоза кожи проводили культуральным методом (бактериологическое исследование биоматериала на условно-патогенную микрофлору). С очагов поражения на тыле кистей были выделены культуры *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЭ/мл и *Acinetobacter ursingii* 10^3 КОЭ/мл. Уровень общего IgE составил 41 МЕ/мл.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и результатов проведенного лабораторного исследования был выставлен диагноз «Дисгидротическая экзема кистей, осложненная вторичным инфицированием, тяжелой степени тяжести, обострение». DASI – 50. DLQI – 11.

В качестве топической терапии пациенту был назначен крем, содержащий 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола (Акридерм ГК), по схеме 2 раза в сутки в течение 7 дней с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 14-й день. В качестве системного лечения были назначены антигистаминные препараты, даны рекомендации по уходу за кожей. На 10-й день терапии кожный патологический процесс и зуд полностью регрессировали, сохранялись поствоспалительная пигментация и мелкопластинчатые чешуйки, отмечалось восстановление микрорельефа кожи кистей (*рис. 3*). DASI – 6. DLQI – 4. Дополнительно после окончания основного курса была рекомендована поддерживающая терапия и применение эмолентов на постоянной основе.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент М., 40 лет, обратился с жалобами на высыпания, шелушение, трещины и зуд кожи кистей. Из анамнеза известно, что вышеописанные симптомы беспокоят в течение четырех лет. В детстве наблюдался с диагнозом «Атопический дерматит». Обострения, как правило, возникают вне зависимости от времени года и каких-либо провоцирующих факторов. Пациент работает дезинсектором, часто контактирует с едкими химическими веществами, в работе использует латексные перчатки. Данное обострение – в течение трех недель. Воспалительный процесс имел тенденцию начала с появления пузырьков на боковых поверхностях пальцев кистей, преимущественно на правой, после чего распространялся, поражая все большие участки кистей.

Объективно кожный патологический процесс носил подострый воспалительный симметричный характер, локализованный преимущественно на коже ладонной поверхности кистей и латеральной поверхности пальцев и представленный очагами застойной эритемы и инфильтрации, множественными сгруппированными микровезикулами с плотной покрышкой, напоминающими зерна са́го, местами сливающиеся в более крупные пузыри, микро- и крупными эрозиями с ободком из отслаивающегося эпидермиса, мелко- и крупнопластинчатыми чешуйками, корочками, глубокими трещинами в области межфаланговых суставов. Субъективно отмечался умеренный периодический зуд.

Лабораторные показатели общего и биохимического анализа крови, мочи – в пределах референсных значений. В микроскопическом исследовании элементы патогенного гриба не обнаружены. При бактериологическом исследовании биоматериала на условно-патогенную микрофлору с очагов поражения на коже кистей была выделена монокультура *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЭ/мл. Показатель общего IgE 33 МЕ/мл (в пределах возрастной нормы).

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и результатов проведенного лабораторного исследования пациенту был выставлен диагноз «Дисгидротическая экзема кистей, осложненная вторичным инфицированием, средней степени тяжести, обострение». Исходные значения индексов: DASI – 30, DLQI – 9.

В качестве топической терапии пациенту была назначена мазь с фиксированной комбинацией, содержащая 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола (Акридерм ГК), по схеме 2 раза в сутки в течение 7 дней с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 14-й день,

● ***Рисунок 3.*** Пациент М., 32 года. Клинические проявления дисгидротической экземы
● ***Figure 3.*** Patient M., 32 years old. Dyshidrotic eczema clinical manifestation

A – до лечения; B – на 10-й день терапии.

эмоленты, даны рекомендации по уходу за кожей. В качестве системной терапии – антигистаминные препараты. На 10-й день терапии кожный патологический процесс и зуд полностью регрессировали, сохранялись единичные корочки и мелкопластинчатые чешуйки, отмечалось восстановление микрорельефа кожи кистей (*рис. 4*). На фоне проведенной терапии отмечалась положительная динамика индексов тяжести ДЭ DASI – 2 и DLQI – 3. После окончания основного курса была рекомендована поддерживающая терапия и применение эмолентов на постоянной основе.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент М., 28 лет, обратился с жалобами на зудящие высыпания, покраснение и шелушения на коже IV и V пальцев правой кисти. Из анамнеза известно, что вышеописанные симптомы беспокоят в течение девяти лет. Атопический и аллергоанамнез не отягощены. Обострения возникают вне зависимости от времени года и воздействия провоцирующих факторов. Последнее обострение – в течение месяца, отмечает, что воспалительный процесс начался с появления единичных пузырьков и сильного зуда, после чего количество высыпаний увеличилось, а интенсивность зуда значительно уменьшилась до умеренного. Объективно кожный патологический процесс носил подострый воспалительный ограниченный характер, локализованный преимущественно на коже латеральной поверхности IV и V пальцев правой кисти и представленный очагами бледно-розовой эритемы, множественными сгруппированными микровезикулами с плотной покрышкой, напоминающими зерна са́го, микроэрозиями с ободком из отслаивающегося эпидермиса, мелкопластинчатыми чешуйками, экскориациями, корочками. Субъективно отмечался умеренный периодический зуд.

Лабораторные показатели общего и биохимического анализа крови, мочи – в пределах референсных значений. В микроскопическом исследовании элементов патогенного гриба обнаружены споры грибов, которые были расценены как контаминация при взятии биоматериала. При бактериологическом исследовании биоматериала на условно-патогенную микрофлору с очагов поражения на коже кистей были выделены *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЭ/мл и *Acinetobacter junii* 10^5 КОЭ/мл. Общий IgE не превышал референсных значений – 10 МЕ/мл.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и результатов проведенного лабораторного исследования был выставлен диагноз «Дисгидротическая экзема кистей, осложненная вторичным инфицированием, легкой степени тяжести, обострение». Исходные значения индексов: DASI – 7. DLQI – 9.

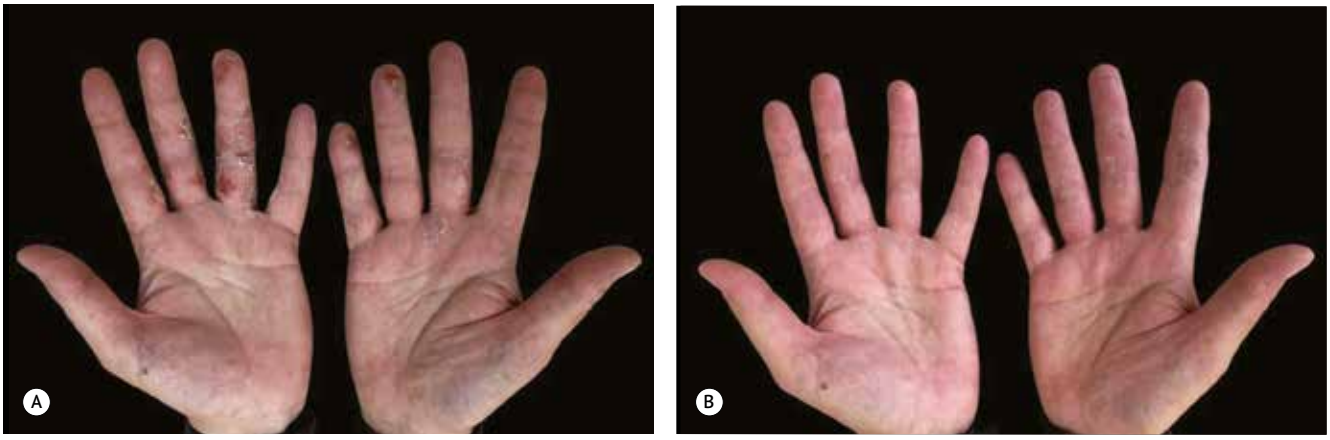
В качестве топической терапии пациенту была назначена мазь с фиксированной комбинацией, содержащая 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола (Акридерм ГК) по схеме 2 раза в сутки в течение 7 дней с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 14-й день, эмоленты, даны рекомендации по уходу за кожей. На 7-й день терапии кожный патологический процесс и зуд полностью регрессировали, отмечалось полное восстановление микрорельефа и здорового внешнего вида кожи (*рис. 5*). Динамика индексов: DASI – 1. DLQI – 3. Дополнительно после окончания основного курса была рекомендована проактивная терапия и применение увлажняющих средств на постоянной основе.

ВЫВОДЫ

Дисгидротическая экзема оказывает негативное влияние на качество жизни. Нашим исследованием продемонстрировано, что женский пол в большей степени подвержен влиянию симптомов ДЭ на качество жизни вне зависимости от степени тяжести и распространенности процесса на коже, а минимальные изменения на коже могут оказывать негативное влияние на качество жизни.

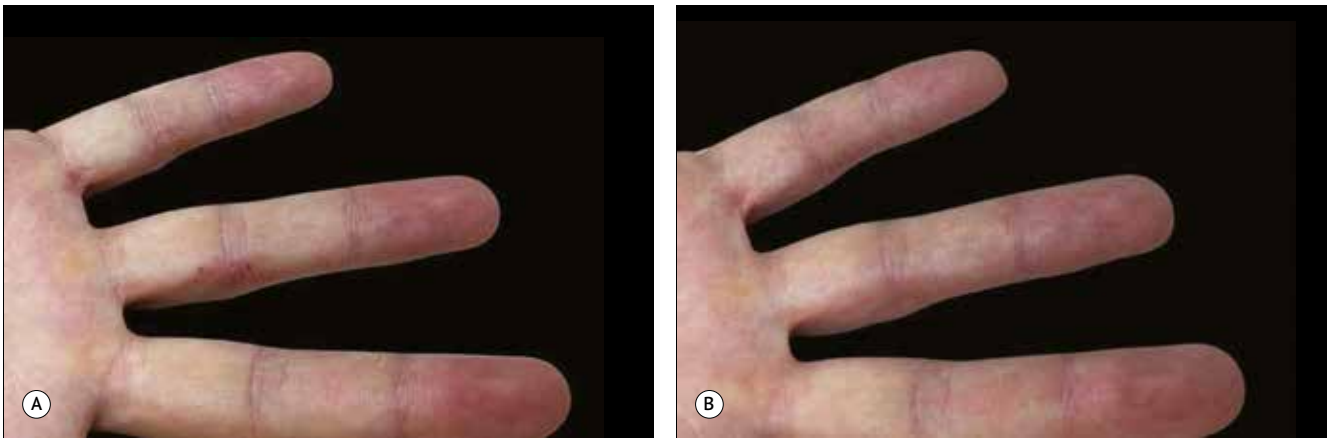
Наружная терапия ДЭ должна проводится вне зависимости от степени тяжести. Следует отдавать предпочтение методам терапии, дающим хорошие результаты в кратчайшие сроки с целью уменьшения выраженности симптомов, достижения быстрой и стойкой ремиссии,

● ***Рисунок 4.*** Пациент М., 40 лет. Клинические проявления дисгидротической экземы
● ***Figure 4.*** Patient M., 40 years old. Dyshidrotic eczema clinical manifestation



A – до лечения; B – на 10-й день терапии.

● ***Рисунок 5.*** Пациент М., 28 лет. Клинические проявления дисгидротической экземы
● ***Figure 5.*** Patient M., 28 years old. Dyshidrotic eczema clinical manifestation



A – до лечения; B – на 7-й день терапии.

а также улучшения качества жизни пациентов. Фиксированная комбинация, содержащая бетаметазона дипропионат 0,05%, гентамицина сульфат 0,1% и клотримазол 1% (Акридерм ГК), показала эффективность в лечении легких, умеренных и тяжелых форм ДЭ, осложненных вторичной инфекцией. Препарат демонстрирует быстрый терапевтический эффект: уменьшает основные симптомы заболевания, оказывая выраженное положительное влияние на качество жизни пациентов, что позволяет рекомендовать его пациентам в качестве препарата выбора для лечения различных форм дисгидротической экземы.

Поступила / Received 17.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2024
Принята в печать / Accepted 18.06.2024

Список литературы / References

1. Veien NK. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis. *Dermatologic Clinics*. 2009;27(3):337–353. https://doi.org/10.1016/j.det.2009.05.013.
2. Calle Sarmiento PM, Chango Azanza JJ. Dyshidrotic Eczema: A Common Cause of Palmar *Dermatitis*. *Cureus*. 2020;12(10):e10839. https://doi.org/10.7759/cureus.10839.
3. Meding B, Swanbeck G. Epidemiology of different types of hand eczema in an industrial city. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(3):227–233. https://doi.org/10.2340/0001555569227233.
4. Clément A, Ferrier le Bouëdec MC, Crépy MN, Raison-Peyron N, Tétart F et al. Hand eczema in glove-wearing patients. *Contact Dermatitis*. 2023;89(3):143–152. https://doi.org/10.1111/cod.14357.
5. Leung A, Barankin B, Hon EKL. Dyshidrotic Eczema. *Enliven: Pediatr Neonatol Biol*. 2014;1(1):002. https://doi.org/10.7759/cureus.10839.
6. Agner T, Elsner P. Hand eczema: epidemiology, prognosis and prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):4–12. https://doi.org/10.1111/jdv.16061.
7. Patel K, Nixon R. Irritant Contact Dermatitis – a Review. *Curr Dermatol Rep*. 2022;11(2):41–51. https://doi.org/10.1007/s13671-021-00351-4.
8. Teigen K, Höper A, Føreland S. Hand eczema and skin complaints in particulate matter-exposed occupations – firefighters, chimney sweepers, and ferrosilicon smelter workers in Norway. *J Occup Med Toxicol*. 2024;19:7. https://doi.org/10.1186/s12995-024-00407-8.
9. Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, Andersen KE, Angelova-Fischer I et al. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2022;86(5):357–378. https://doi.org/10.1111/cod.14035.
10. Шачнев АС, Жукова ОВ, Касихина ЕИ. Дисгидротическая экзема: клинико-эпидемиологические особенности и тактика терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(5):230–238. https://doi.org/10.21518/ms2024-081.
Shachnev AS, Zhukova OV, Kasikhina EI. Dyshidrotic eczema: clinical and epidemiological features and therapy tactics. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):230–238. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-081.
11. Koskelo M, Sinikumpu SP, Jokelainen J, Huilaja L. Risk factors of hand eczema: A population-based study among 900 subjects. *Contact Dermatitis*. 2022;87(6):485–491. https://doi.org/10.1111/cod.14205.
12. Koskelo M, Loman L, Schuttelaar MLA. Hand eczema and lifestyle factors in the Dutch general population: Evidence for smoking, chronic stress, and obesity. *Contact Dermatitis*. 2022;86(2):80–88. https://doi.org/10.1111/cod.14005.
13. Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2011;65(1):3–12. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01915.x.
14. Lofgren SM, Warshaw EM. Dyshidrosis: epidemiology, clinical characteristics, and therapy. *Dermatitis*. 2006;4(17):165–181. https://doi.org/10.2310/6620.2006.05021.
15. Polecka A, Awchimkow A, Owsianko N, Baran A, Hermanowicz JM et al. Hand Eczema in the Polish Female Population. *J Clin Med*. 2023;12(18):6102. https://doi.org/10.3390/jcm12186102.
16. Tancredi V, Buononato D, Caccavale S, Di Brizzi EV, Di Caprio R, Argenziano G, Balato A et al. New Perspectives in the Management of Chronic Hand Eczema: Lessons from Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):362. https://doi.org/10.3390/ijms25010362.
17. Meding B, Swanbeck G. Consequences of having hand eczema. *Contact Dermatitis*. 1990;23(1):6–14. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1990.tb00076.x.
18. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P et. al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2007;57(4):203–210. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01179.x.
19. Kouris A, Armyra K, Christodoulou C, Katoulis A, Potouridou I, Tsatovidou R et al. Quality of life, anxiety, depression and obsessive-compulsive tendencies in patients with chronic hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2015;72(6):367–370. https://doi.org/10.1111/cod.12366.
20. Maden S, Ozbagcivan O, Onur Aysevener BE, Aktan S. Quality of life, anxiety, depression, social anxiety and avoidance in patients with chronic hand eczema. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021;156(5):562–569. https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.06645-1.
21. Ho JSS, Molin SA. Review of Existing and New Treatments for the Management of Hand Eczema. *J Cutan Med Surg*. 2023;27(5):493–503. https://doi.org/10.1177/12034754231188325.
22. Armstrong A, Hahn-Pedersen J, Bartlett C, Glanville J, Thyssen JP. Economic Burden of Chronic Hand Eczema: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):287–300. https://doi.org/10.1007/s40257-021-00669-6.
23. Cvetkovski RS, Rothman KJ, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen JD, Agner T. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol*. 2005;152(1):93–98. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06415.x.
24. Cazzaniga S, Ballmer-Weber BK, Gräni N, Spring P, Bircher A, Anliker M et al. Medical, psychological and socio-economic implications of chronic hand eczema: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):628–637. https://doi.org/10.1111/jdv.13479.
25. Gladys TE, Maczuga S, Flamm A. Characterizing demographics and cost of care for dyshidrotic eczema. *Contact Dermatitis*. 2022;86(2):107–112. https://doi.org/10.1111/cod.14007.
26. Diepgen TL, Scheidt R, Weisshaar E, John SM, Hieke K. Cost of illnessnfrom occupational hand eczema in Germany. *Contact Dermatitis*. 2013;69:99–106. https://doi.org/10.1111/cod.12038.
27. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–216. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.

28. Vocks E, Plötz SG, Ring J. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index - A score developed for the assessment of dyshidrotic eczema. *Dermatology*. 1999;198(3):265–269. https://doi.org/10.1159/000018127.
29. Адаскевич ВП. *Диагностические индексы в дерматологии*. М.: Издательство Панфилова; 2014. 352 с.
30. Yu M, Han TY, Lee JH, Son SJ. The Quality of Life and Depressive Mood among Korean Patients with Hand Eczema. *Ann Dermatol*. 2012;24(4):430–437. https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.4.430.
31. Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P et al. Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact Dermatitis*. 2008;59(1):43–47. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01362.x.
32. Ghaderi R, Saadatjoo A. Quality of life in patients with hand eczema as health promotion: a case control study. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2014;22(1):32–39. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813839.
33. Politiek K, Ofenloch RF, Angelino MJ, van den Hoed E, Schuttelaar MLA. Quality of life, treatment satisfaction, and adherence to treatment in patients with vesicular hand eczema: A cross-sectional study. *Contact Dermatitis*. 2020;82(4):201–210. https://doi.org/10.1111/cod.13459.
34. Kataria V, Pandhi D, Bhattacharya SN. A cross-sectional study to analyze the clinical subtype, contact sensitization and impact of disease severity on quality of life and cost of illness in patients of hand eczema. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86(6):663–668. https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL_333_18.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.С. Шачнев**
Написание текста – **А.С. Шачнев, О.В. Жукова, Е.И. Касихина**
Сбор и обработка материала – **А.С. Шачнев, О.В. Жукова**
Обзор литературы – **А.С. Шачнев, О.В. Жукова**
Редактирование – **О.В. Жукова, Е.И. Касихина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.В. Жукова, Е.И. Касихина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Aleksandr S. Shachnev,**
Text development – **Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina**
Collection and processing of material – **Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova**
Literature review – **Aleksandr S. Shachnev, Olga V. Zhukova**
Editing – **Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina**
Approval of the final version of the article – **Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Шачнев Александр Сергеевич, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; dr.shachnev@gmail.com
Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru
Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Information about the authors:

Aleksandr S. Shachnev, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; dr.shachnev@gmail.com
Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru
Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-317

Обзорная статья / Review article

Иммунологические маркеры витилиго

В.В. Петунина, https://orcid.org/0000-0002-3808-8584, v.v.petounina@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Вопросы этиологии и патогенеза витилиго по сей день остаются открытыми. Из большинства гипотез развития витилиго ведущая роль на сегодняшний день принадлежит аутоиммунной теории, в этом свете наиболее актуальными для решения вопросов как терапии, так и диагностики заболевания являются исследования, посвященные иммунологическим механизмам, сопровождающим развитие витилиго. В статье описаны как иммунологические маркеры аутоиммунных заболеваний спутников, так и изменения в иммунитете при самом заболевании. Пациенты с витилиго по сравнению с населением в целом подвержены повышенному риску развития болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото и рака щитовидной железы. Британское общество дерматологов включило в общие клинические рекомендации определение антитиреоидных антител и исследование функции щитовидной железы у пациентов с витилиго, включая детей, для выявления лиц с высоким риском развития аутоиммунной патологии щитовидной железы. Также стоит не забывать и о других эндокринных органах, подверженных аутоиммунной атаке: поджелудочной железе, надпочечниках, яичниках. Большие затруднения порой вызывает вопрос активности процесса для врача, т.к. сам пациент порой не может точно сказать, имеется ли рост очагов, особенно при распространенном процессе. В статье мы коснулись вопросов рассмотрения и иммунологических маркеров, которые, по данным пилотных исследований, могут служить лабораторными показателями активности. Описаны роли интерлейкина-17, дисбаланса между субпопуляциями лимфоцитов Т-хелперов 1-го типа (Th1) или Th17 и Tregs и Th2, цитокинового дисбаланса, киназ JAK1 и JAK2, CXCL9, CXCL10, гранзима В.

Ключевые слова: витилиго, несегментарная форма витилиго, иммунологические маркеры, JAK1, JAK2, CXCL9, CXCL10, INF-γ, аутоиммунные эндокринопатии, аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Для цитирования: Петунина ВВ. Иммунологические маркеры витилиго. *Медицинский совет.* 2024;18(14):24–28. https://doi.org/10.21518/ms2024-317.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Immunologic markers for vitiligo

Valentina V. Petunina, https://orcid.org/0000-0002-3808-8584, v.v.petounina@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Questions of the etiology and pathogenesis of vitiligo remain open to this day. Of the majority of hypotheses for the development of vitiligo, the leading role today belongs to the autoimmune theory. The most relevant for solving issues of both therapy and diagnosis of the disease are studies devoted to the immunological mechanisms accompanying the development of vitiligo. The article describes both immunological markers of autoimmune diseases of satellites and changes in immunity during the disease itself. The question of the activity of the process sometimes causes great difficulties, both for the doctor, and the patient himself sometimes cannot say for sure whether there is a growth of foci, especially with a widespread process. In the article we touched upon the issues of consideration and immunological markers, which, according to pilot studies, can serve as laboratory indicators of activity. The roles of interleukin 17, imbalance between subpopulations of T-helper lymphocytes type 1 (Th 1) or Th 17 and Tregs and Th 2, cytokine imbalance, JAK1 and JAK2 kinases, CXCL 9, CXCL 10, granzyme B are described.

Keywords: vitiligo, non-segmental vitiligo, immunological markers, JAK1, JAK2, CXCL9, CXCL10, INF-γ, autoimmune diseases, autoimmune thyroid diseases

For citation: Petunina VV. Immunologic markers for vitiligo. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):24–28. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-317.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В дерматовенерологии часто аутоиммунные высыпания, которые субъективно не беспокоят пациента, игнорируются как симптом и годами прогрессируют, накапливая клетки памяти. Ярким примером такой модели поведения могут быть пациенты с витилиго. В отечественном и зарубежном обществе это заболевание приобрело репутацию не столько аутоиммунной болезни, сколько косметического дефекта, слабо поддающегося терапии. Такой взгляд до недавнего времени поддерживался и медицинским сообществом. На сегодняшний день уже не подлежит сомнению, что ведущая роль в патогенезе заболевания отводится аутоиммунной природе.

© Петунина ВВ, 2024

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В зарубежной литературе активно дискутируется вопрос о необходимости регулярного исследования у пациентов с несегментарной формой витилиго уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, определения содержания антител к тироглобулину в сыворотке крови, определения содержания антител к тиреопероксидазе с целью выявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Это связано с тем, что у пациентов с витилиго заболевания щитовидной железы встречаются чаще всего, а риск развития аутоиммунного заболевания щитовидной железы каждые 5 лет удваивается [1]. Одинаковое снижение регуляторного индекса показывает неадекватность реакций иммунной системы у всех больных витилиго: и с сегментарным витилиго (СВ), и у больных с несегментарной формой (НСВ) [2]. Давно известно, что аутоиммунные реакции вносят свой вклад в патогенез данного заболевания. Было показано, что витилиго связано с заболеваниями щитовидной железы, с развитием пернициозной анемии, болезнью Аддисона, атопическим дерматитом и диабетом [3, 4]. Большой систематический обзор исследований по распространенности заболеваний щитовидной железы у пациентов с витилиго выявил высокие показатели заболеваний щитовидной железы, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и тиреоспецифических аутоантител: 15,1, 14,3 и 20,8% соответственно [5]. Пациенты с витилиго по сравнению с населением в целом подвержены повышенному риску развития болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото и рака щитовидной железы [6]. Британское общество дерматологов включило в общие клинические рекомендации определение антитиреоидных антител и исследование функции щитовидной железы у пациентов с витилиго, включая детей, для выявления лиц с высоким риском развития аутоиммунной патологии щитовидной железы [7].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТАДИИ АКТИВНОСТИ ВИТИЛИГО

Иммунологические маркеры витилиго рассматривают в привязке к клиническим формам заболевания, скорости прогрессирования, по ним оценивают тяжесть течения, эффективность лечения и риск рецидива. При сравнении двух клинических форм витилиго установлено, что у больных НСВ сильнее выражен дефицит в Т-системе иммунитета на фоне снижения Т-супрессорной активности, что свидетельствует о более глубоких нарушениях и напряженности в работе системы иммунитета [7].

Изначально было показано, что у пациентов с витилиго циркулируют антитела к меланоцитам. Исследуя сыворотку больных с высоким титром цитолитических антител (средний цитолиз 34%), выяснили, что антитела, присутствующие у пациентов с витилиго, обладают функциональной способностью избирательно убивать меланоциты и чаще встречаются при активном заболевании [8].

В 2016 г. R.K. Singh et al. опубликовали обзор литературы о роли интерлейкина-17 (IL-17) при витилиго. Они показали, что IL-17 значительно коррелирует с аутоиммунным витилиго, является фактором его прогрессирования и тяжести. У пациентов с НСВ чаще обнаруживаются циркулирующие Th17-клетки и более высокий уровень IL-17 в сыворотке крови, что положительно коррелирует с продолжительностью, распространенностью и активностью заболевания. Затронутая витилиго кожа при этом содержит значительно большее количество Th17 и CD8+-клеток, секретирующих IL-17, по сравнению с незатронутой кожей [9]. Шесть исследований продемонстрировали повышение экспрессии мРНК IL-17 в 7 раз на участках, пораженных витилиго, и в 3 раза в прилежащих участках кожи по сравнению с интактной кожей, что также положительно коррелирует с продолжительностью и распространенностью заболевания [10, 11].

Подчеркивается, что сывороточный IL-17 может быть полезен в качестве суррогатного маркера для измерения реакции на фототерапию и другие методы лечения витилиго [9]. P. Basak et al. отметили у 40 пациентов с витилиго, что уровень IL-17 в сыворотке крови отрицательно коррелирует с возрастом начала заболевания ($r = -0,397$, $p = 0,011$) и положительно коррелирует со степенью поражения кожи тела ($r = 0,329$, $p = 0,038$) [11].

Интерлейкин-17 (IL-17) также индуцирует выработку ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [12]. Важно отметить, что при витилиго был задокументирован повышенный ангиогенез кожи, главным образом в центре поражения [13].

Экзогенный IL-17 напрямую воздействует на функцию и выживаемость меланоцитов. Y. Kotobuki et al. показали, что экспрессия MITF, важного транскрипционного регулятора меланогенеза, была снижена более чем на 10% в меланоцитах, обработанных IL-17 ($p < 0,01$). Эта тенденция также наблюдалась в отношении экспрессии антиапоптотической молекулы BCL2 со снижением более чем на 20% ($p < 0,05$). Авторы также отметили снижение выработки меланина меланоцитами, обработанными IL-17, примерно на 30% ($p < 0,05$). Кроме того, было обнаружено, что IL-17 вызывает морфологическое сокращение меланоцитов, что еще больше способствует снижению выработки пигмента. Наконец, IL-17 устойчиво индуцировал экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α в кератиноцитах и фибробластах в коже с дозозависимым эффектом ($p < 0,05$). Авторы предположили, что IL-17 способствует локальной депигментации при аутоиммунном витилиго, регулируя функцию меланоцитов, снижению меланогенеза и вызывает резкую индукцию других цитокинов типа Th17 из дермальных фибробластов и кератиноцитов [14].

Аутоиммунные механизмы проявляются дисбалансом между субпопуляциями лимфоцитов Т-хелперов 1-го типа (Th1) или Th17 и Tregs и Th2 [15]. Сравнивали 45 пациентов с витилиго (генерализованным, n = 25 и локализованным, n = 20) и 45 здоровых лиц контрольной группы. Уровни IL-2, IL-4 и IL-17 у пациентов были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе. Уровень IL-2 составил

47,51 ± 10,2 pg/mL против 6,33 ± 1,3 pg/mL в контрольной группе, IL-4-22,70 ± 5,7pg/mL против 5,6 ± 0,7 pg/mL, IL-17 повысился до 474,75 ± 118,77 pg/mL, тогда как в контрольной группе уровень составил 66,75 ± 6,47 pg/mL. Уровни TGF-β у пациентов были значительно ниже и составили 29,36 ± 4,92 ng/mL, тогда как в контрольной группе – 34,31 ± 6,1 ng/mL ($p < 0,001$). Соотношения IL-2/IL-4, IL-2/TGF-β, IL-4/TGF-β и IL-17/TGF-β были значительно повышены, тогда как IL-2/IL-17 показали незначительное увеличение. Соотношение IL-4/IL-17 было значительно снижено [15].

Российские авторы также находили различные изменения в балансе цитокинового взаимодействия. Показано, что у 85% больных с НСВ выявлено статистически значимое повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по сравнению с аналогичным показателем у больных СВ и контрольной группы. Субпопуляция CD19+ у больных НСВ оказалась статистически значимо выше, чем у больных СВ, однако значения показателей находились в пределах допустимых колебаний. Содержание нулевых клеток CD3-16+/56+, осуществляющих процесс пролиферации и цитодифференцировки у больных СВ, было в пределах контрольных значений, у больных НСВ снижено в 2 раза по сравнению с нормой [16].

Ю. Мельникова указывает, что независимо от клинической формы витилиго отмечается значительное и статистически значимое повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов VEGF до 192,3 ± 17,9 пг/мл, IL-1 – до 6,2 ± 1 пг/мл, IL-8 – до 7,4 ± 0,5 пг/мл, IL-10 – до 13,0 ± 3,5 пг/мл. При этом IL-6 повышался в меньшей степени по сравнению с таковым в группе контроля – 102,3 ± 18,4 пг/мл[1].

В настоящее время существует множество теорий относительно того, как разрушаются меланоциты при витилиго. Основная причина может быть связана с высвобождением и накоплением активных форм кислорода (АФК) из меланоцитов в ответ на окислительный стресс [17]. В коже человека происходит активация иммунных клеток, которые могут локально продуцировать цитокины, которые привлекают и активируют цитотоксические аутореактивные Т-клетки. Продукция цитокинов идет на специфические антигены, такие как антиген меланомы, распознаваемый Т-клетками (MART1), тирозиназа, gp100 и связанные с тирозиназой белки 1 и 2, что впоследствии убивает меланоциты [18, 19]. Среди различных цитокинов, продуцируемых CD8+-Т-лимфоцитами, присутствуют и интерферон-γ (IFN-γ), и фактор некроза опухоли (ФНО). IFN-γ участвует в прогрессировании заболевания и стимулирует выработку кожно-реактивных CD8+-Т-лимфоцитов [20]. Киназы JAK1 и JAK2 рекрутируются рецепторным комплексом, связанным с IFN-γ, который затем фосфорилирует STAT и транслоцирует его в ядро, где он активирует IFN-γ-индуцируемые гены, такие как рецептор хемокина Т-клеток (CXCR3) и его многочисленные лиганды CXC, лиганд хемокина 9 (CXCL9), CXCL10 и CXCL11 значительно экспрессируются в депигментированных поражениях кожи [21, 22]. На основе ингибирования JAK-киназы основаны новые методы лечения, показавшие обнадеживающие результаты. Так, в 2020 г. был опубликован системный обзор и метаанализ 32 испытаний, где исследовали эффективность ингибиторов JAK-киназ. В целом хороший результат лечения был достигнут у 57,8%, частичный ответ – у 22,2% и минимальный ответ в 20% случаях [23].

L. Yang сообщает, что IFN-γ продуцируется цитотоксическими CD8+-Т-клетками в пораженных участках кожи и крови пациентов с витилиго и что IFN-γ непосредственно индуцирует апоптоз меланоцитов *in vitro* [24].

Существует множество публикаций, оценивающих различные иммунологические маркеры при различных формах витилиго, их сочетание и степень влияния на клиническое течение витилиго. Так, повышение цитокинов и гранулоцитарно-макрофагального фактора роста было отмечено C. Tu. Результаты показали, что повышены уровни IL-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в сыворотке крови пациентов как с очаговым, так и с генерализованным типом витилиго. Также, уровень IL-1 бета в сыворотке крови пациентов с генерализованным типом был значительно выше, чем у пациентов контрольной группы с сегментарным витилиго. Уровни GM-CSF как фокального, так и генерализованного типа, а также уровень IL-6 генерализованного типа в прогрессирующей стадии были значительно выше, чем в стабильном состоянии [25].

При витилиго наблюдается сверхэкспрессия и INF-γ, и TNF-α. Но если INF-γ полностью вовлечен в развитие заболевания, то TNF-α, по-видимому, не играет такой же роли. INF-γ значительно ингибирует меланогенез, увеличивает высвобождение активных форм кислорода и индуцирует старение меланоцитов и апоптоз с помощью CD8+-клетки. INF-γ играет важную роль в обострении воспаления и во взаимодействии кератиноцитов и лимфоцитов. INF-γ способствует возвращению в кожу специфичных к меланоцитам CD8+-цитотоксических Т-лимфоцитов, индуцирующих выработку хемокинов кератиноцитами, в частности CXCL10 [26].

Активность TNF-α также повышается при активных поражениях витилиго [27]. Он индуцирует дисфункцию меланоцитов и клеточную гибель, воздействуя на связанный с микрофтальмом фактор транскрипции (MITF), активность рецептора меланоцитарстимулирующего гормона (MSH-R) и снижая экспрессию рецептора меланокортина-1 (MC1R), таким образом индуцируя токсичность меланоцитов и усиливая образование активных форм кислорода. Но т.к. это и провоспалительный цитокин, он одновременно активирует и стимулирует развитие Treg-клеток. По этой причине нельзя сделать окончательного вывода о четкой роли этой молекулы в развитии витилиго [27].

Кроме того, Th17 и Th22 являются основным источником IL-22. Уровень IL-22 в сыворотке крови у пациентов с витилиго выше, чем в контрольной группе [28], и значительно повышен при генерализованном витилиго по сравнению с локализованным заболеванием [28]. J. Dong et al.

[1] Мельникова Ю.Г. *Клинико-лабораторное обоснование эффективности применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении ограниченных форм витилиго: дис. … канд. мед. наук.* М.; 2019. Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/kliniko-laboratornoe-obosnovanie-effektivnosti-primeneniya-bogatoi-trombotsitami-autoplazmy.

считают, что IL-22 играет основную роль в патогенезе витилиго. Кератиноциты, подвергшиеся воздействию IL-22, могут быть способны ингибировать меланогенез и индуцировать апоптоз меланоцитов [29].

У пациентов с витилиго повышен уровень IL-21 (IL-21 может участвовать в индукции экспрессии рецептора IL-23, вызывая поляризацию Th17) [30]. Повышен уровень IL-23 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, значения положительно коррелируют с продолжительностью и степенью выраженности витилиго [31].

Уровни IL-15 в сыворотке крови у пациентов с витилиго выше, чем в контрольной группе, и демонстрируют положительную корреляцию со степенью заболевания [32]. IL-15 является важным цитокином в патогенезе витилиго благодаря его способности регулировать уровни IL-17 и поддерживать сигналы Т-клеточной памяти (TRM). Клетки TRM проникают в кожу при витилиго и способствуют поддержанию заболевания, продуцируя IFN и TNF, проявляющие цитотоксическую активность в отношении меланоцитов [33]. Клетки TRM остаются в поврежденной коже после разрешения воспаления и могут стимулировать рецидив заболевания [34].

IL-33 является цитокином семейства IL-1 и индуцирует выработку Th2-цитокинов [35]. IL-33 продуцируется в кератиноцитах, стимулированных как INF-γ, так и IFN-α. Уровни IL-33 в сыворотке крови у пациентов с витилиго повышены. IL-33 переносится из ядра в цитоплазму кератиноцитов. Повышение IL-33 может считаться тревожным фактором, т.к. он может высвобождаться апоптотическими или некротическими кератиноцитами и ингибирует рост меланоцитов, блокируя факторы роста и усиливая провоспалительные процессы [35].

Изучение маркеров, которые могут быть вовлечены в патогенез витилиго, продолжается. Так, уровень CCL20 (лиганд 20 хемокина (мотив C-C)) в сыворотке крови был значительно повышен у пациентов с витилиго. CCL20 в сыворотке крови таких пациентов был выше в активной стадии, чем в стабильной, что положительно коррелирует с распространенностью и индексом оценки площади витилиго. У пациентов с активным витилиго было повышенное количество циркулирующих клеток Th1/17 и Tc1/17, а также повышенная экспрессия CCR6 (рецептор химокина 6) в PBMCs (мононуклеарные клетки периферической крови человека) в очагах поражениях. Таким образом, циркулирующие клетки Th1/17 и Tc1/17 вовлечены в патогенез витилиго, а CCL20 может быть жизненно важным биомаркером активного витилиго [36].

Учитывая важность вовлеченных маркеров в патогенез заболевания, впервые возникшее витилиго может возникать как парадоксальная кожная реакция во время лечения ингибиторами TNF, IL-17 и IL-12/IL23 у пациентов с другими воспалительными заболеваниями [37]. Ретроспективное исследование показало, что новые случаи витилиго были связаны с применением инфликсимаба и адалимумаба (72,2%), а также устекинумаба и секукинумаба (22,2%) [37]. Основным триггером вновь возникшего витилиго в данном исследовании был адалимумаб [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, перспектива возможности рассматривать наличие витилиго у пациента в качестве кожного маркера аутоиммунной патологии дает нам большие перспективы по ранней диагностике заболеваний-спутников. Вопросы первичной профилактики ряда аутоиммунных заболеваний, в частности, таких как сахарный диабет 1-го типа, АИТ и др., становятся реальной клинической практикой, а возможность лабораторно оценить степень активности процесса – внедрять объективные методы оценки терапии пациента – поможет увеличить приверженность к лечению и на более раннем этапе принимать решения о смене терапевтического подхода при необходимости.

Поступила / Received 10.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2024
Принята в печать / Accepted 12.07.2024

Список литературы / References

1. Gunduz K, Ozturk G, Terzioglu E, Sebik F. T cell subpopulations and IL-2R in vitiligo. *J Dermatol*. 2004;31(2):94–97. https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00514.x.
2. Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(7):865–876. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02228.x.
3. Ezzedine K, Diallo A, Leaute-Labreze C, Seneschal J, Boniface K, Cario-André M. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):490–495. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11002.x.
4. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeflang MMG, Luiten RM, Van der Veen JPW et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1224–1235. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11198.x.
5. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, Kim GM. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(7):666–674. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0002.
6. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol*. 2022;186(1):18–29. https://doi.org/10.1111/bjd.20596.
7. Cui J, Arita Y, Bystryn JC. Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1993;100(6):812–815. https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12476636.
8. Singh RK, Lee KM, Vujkovic-Cvijin I, Ucmak D, Farahnik B, Abrouk M et al. The role of IL-17 in vitiligo: A review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):397–404. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.004.
9. Bassiouny DA, Shaker O. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(3):292–297. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03972.x.
10. Elela MA, Hegazy RA, Fawzy MM, Rashed LA, Rasheed H. Interleukin 17, interleukin 22 and FoxP3 expression in tissue and serum of non-segmental vitiligo: a case-controlled study on eighty-four patients. *Eur J Dermatol*. 2013;23(3):350–355. https://doi.org/10.1155/2021/5524566.
11. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H et al. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(2):219–230. https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2011.00945.x.
12. Pickens SR, Volin MV, Mandelin AM, Kolls JK, Pope RM, Shahrara S. IL-17 contributes to angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2010;184(6):3233–3241. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903271.
13. Aroni K, Voudouris S, Ioannidis E, Grapsa A, Kavantzas N, Patsouris E. Increased angiogenesis and mast cells in the centre compared to the

periphery of vitiligo lesions. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(8):601–607. https://doi.org/10.1007/s00403-010-1040-9.
14. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, Tas T, Akkaya VB. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):256–260. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.048.
15. Khan R, Gupta S, Sharma A. Circulatory levels of T-cell cytokines (interleukin [IL]-2, IL-4, IL-17, and transforming growth factor-β) in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):510–511. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.018.
16. Шарафутдинова ЛА, Ломоносов КМ. Иммунные аспекты сегментарного и несегментарного витилиго. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(2):44–46. https://doi.org/10.17816/dv36976. Sharafutdinova LA, Lomonosov KM. Immune aspects of segmentary and nonsegmentary vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(2):44–46. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/dv36976.
17. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571–592. https://doi.org/10.1159/000506103.
18. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellemijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2220–2232. https://doi.org/10.1038/jid.2009.32.
19. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):1–13. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048.
20. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN-γ for autoreactive $CD8^+$ T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(7):1869–1876. https://doi.org/10.1038/jid.2011.463.
21. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*. 2014;6(223):223ra23. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007811.
22. Nada HR, El Sharkawy DA, Elmasry MF, Rashed LA, Mamdouh S. Expression of Janus Kinase 1 in vitiligo & psoriasis before and after narrow band UVB: a case-control study. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(1):39–46. https://doi.org/10.1007/s00403-017-1792-6.
23. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and Meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):173–177. https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1735615.
24. Yang L, Wei Y, Sun Y, Shi W, Yang J, Zhu L, Li M. Interferon-gamma inhibits melanogenesis and induces apoptosis in melanocytes: a pivotal role of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(6):669–675. https://doi.org/10.2340/00015555-2080.
25. Tu CX, Gu JS, Lin XR. Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol Sci*. 2003;31(1):73–78. https://doi.org/10.1016/S0923-1811(02)00151-2.
26. Custurone P, Di Bartolomeo L, Irrera N, Borgia F, Altavilla D, Bitto A et al. Role of Cytokines in Vitiligo: Pathogenesis and Possible Targets for Old and New Treatments. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11429. https://doi.org/10.3390/ijms222111429.
27. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):163–189. https://doi.org/10.1189/jlb.0603252.
28. Sushama S, Dixit N, Gautam RK, Arora P, Khurana A, Anubhuti A. Cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, and TNF-α) in vitiligo-New insight into pathogenesis of disease. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):337–341. https://doi.org/10.1111/jocd.12517.
29. Dong J, An X, Zhong H, Wang Y, Shang J, Zhou J. Interleukin-22 participates in the inflammatory process of vitiligo. *Oncotarget*. 2017;8(65):109161–109174. https://doi.org/10.18632/oncotarget.22644.
30. Zhou L, Shi YL, Li K, Hamzavi I, Gao TW, Huggins RH et al. Increased circulating Th17 cells and elevated serum levels of TGF-beta and IL-21 are correlated with human non-segmental vitiligo development. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(3):324–329. https://doi.org/10.1111/pcmr.12355.
31. Vaccaro M, Cannavò SP, Imbesi S, Cristani M, Barbuzza O, Tigano V, Gangemi S. Increased serum levels of interleukin-23 circulating in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Int J Dermatol*. 2015;54(6):672–674. https://doi.org/10.3390/ijms222111429.
32. Atwa MA, Ali SMM, Youssef N, Mahmoud Marie RE. Elevated serum level of interleukin-15 in vitiligo patients and its correlation with disease severity but not activity. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(8):2640–2644. https://doi.org/10.1111/jocd.13908.
33. Tokura Y, Phadungsaksawasdi P, Kurihara K, Fujiyama T, Honda T. Pathophysiology of Skin Resident Memory T Cells. *Front Immunol*. 2021;11:618897. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.618897.
34. Seneschal J, Boniface K, D'Arino A, Picardo M. An update on Vitiligo pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34(2):236–243. https://doi.org/10.1111/pcmr.12949.
35. Li P, Ma H, Han D, Mou K. Interleukin-33 affects cytokine production by keratinocytes in vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(2):163–170. https://doi.org/10.1111/ced.12464.
36. Zhang L, Kang Y, Chen S, Wang L, Jiang M, Xiang L. Circulating CCL20: A potential biomarker for active vitiligo together with the number of Th1/17 cells. *J Dermatol Sci*. 2019;93(2):92–100. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.12.005.
37. Méry-Bossard L, Bagny K, Chaby G, Khemis A, Maccari F, Marotte H et al. New-onset vitiligo and progression of pre-existing vitiligo during treatment with biological agents in chronic inflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):181–186. https://doi.org/10.3390/ijms222111429.

Информация об авторе:

Петунина Валентина Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; v.v.petounina@mail.ru

Information about the author:

Valentina V. Petunina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor the Department of Skin Diseases & Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; v.v.petounina@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-295

Оригинальная статья / Original article

Топическая терапия псориаза: инновационная классика

Л.С. Круглова, https://orcid.org/0000-0002-5044-5265, kruglovals@mail.ru

Е.А. Шатохина, https://orcid.org/0000-0002-0238-6563, e.a.shatokhina@gmail.com

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

Резюме

Введение. Псориаз влияет на различные аспекты качества жизни пациентов, вызывая психоэмоциональный стресс, тревожно-депрессивные состояния, поэтому лечение пациентов в аспекте долгосрочного контроля является основной целью терапии.

Цель. Изучить эффективность препаратов, содержащих кальципотриол и бетаметазон, в терапии бляшечного псориаза гладкой кожи, волосистой части головы, ладонно-подошвенного легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 59 пациентов с бляшечным псориазом легкой степени (PASI < 10 баллов) и 32 пациента с бляшечным псориазом средней степени (PASI > 10, но <20 баллов). Все пациенты получали монотерапию комбинированным препаратом кальципотриола моногидрата и бетаметазона дипропионата.

Результаты. У пациентов с бляшечным псориазом легкого и среднетяжелого течения через 4 нед. наблюдалось снижение индекса PASI на 89,1 и 64,1%, индекс DLQI снизился на 53,8 и 61,9%, индекс sPGA – на 71,8 и 64,9% при легкой и средней степени соответственно. У пациентов с ладонно-подошвенным псориазом легкого и среднетяжелого течения через 4 нед. наблюдалось снижение индекса PPASI на 64,2 и 62,1%, индекс DLQI снизился на 56,4 и 56,7%, индекс sPGA – на 63,4 и 66,7% при легкой и средней степени соответственно. У пациентов с псориазом волосистой части головы легкого и среднетяжелого течения через 4 нед. наблюдалось снижение индекса PSSI на 75,1 и 72,6%, индекс DLQI снизился на 64,6 и 69,6%, индекс sPGA – на 62,3 и 67,6% при легкой и средней степени соответственно.

Заключение. У пациентов с бляшечным псориазом 52-недельное наблюдение продемонстрировало эффективность и безопасность терапии комбинированными препаратами (Дайвобет® и Ксамиол®), а также показало выраженное положительное влияние на качество жизни пациентов, в том числе в плане долгосрочного контроля над заболеванием.

Ключевые слова: псориаз, цитокины, патогенез, кальципотриол, бетаметазон, наружная терапия

Для цитирования: Круглова ЛС, Шатохина ЕА. Топическая терапия псориаза: инновационная классика. *Медицинский совет*. 2024;18(14):29–36. https://doi.org/10.21518/ms2024-295.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical psoriasis therapy: An innovative classic

Larisa S. Kruglova, https://orcid.org/0000-0002-5044-5265, kruglovals@mail.ru

Evgeniya A. Shatokhina, https://orcid.org/0000-0002-0238-6563, e.a.shatokhina@gmail.com

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Introduction. Psoriasis affects various aspects of the quality of life of patients, causing psycho-emotional stress, anxiety and depression, therefore treatment of patients in terms of long-term control is the main goal of therapy.

Aim. To study the effectiveness of drugs containing calcipotriol and betamethasone in the treatment of plaque psoriasis of smooth skin, scalp, palmoplantar mild to moderate severity.

Material and methods. We observed 59 patients and 32 patients with moderate plaque psoriasis (PASI > 10 and < 20 points). In the groups, patients were randomized into subgroups with mild and moderate severity of psoriasis.

Results. In patients with mild and moderate plaque psoriasis, after 4 weeks there was a decrease in the PASI index by 89.1% and 64.1%, respectively, the DLQI index decreased by 53.8% and 61.9%, the sPGA index by 71.8% and 64.9% for mild and moderate degrees, respectively. In patients with mild and moderate palmoplantar psoriasis, after 4 weeks there was a decrease in the PPASI index by 64.2% and 62.1%, respectively, the DLQI index decreased by 56.4% and 56.7%, and the sPGA index by 63.4 % and 66.7% for mild and moderate degrees, respectively. In patients with mild to moderate psoriasis of the scalp, after 4 weeks there was a decrease in the PSSI index by 75.1% and 72.6%, the DLQI index decreased by 64.6% and 69.6%, and the sPGA index by 62.3% and 67.6% for mild and moderate degrees, respectively.

Conclusion. A 52-week follow-up demonstrated the effectiveness and safety of therapy with combination drugs (Daivobet® and Xamiol®) in patients with plaque psoriasis, including scalp psoriasis and palmoplantar psoriasis. It also showed a pronounced positive effect on the quality of life of patients, including in terms of long-term control of the disease.

Keywords: psoriasis, cytokines, pathogenesis, calcipotriol, betamethasone, topical treatment

For citation: Kruglova LS, Shatokhina EA. Topical psoriasis therapy: An innovative classic. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):29–36. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-295.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Круглова ЛС, Шатохина ЕА, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи и по литературным данным встречается у 1–2% населения стран мира [1]. По данным официальной государственной статистики, в Российской Федерации распространенность псориаза в 2021 г. составляла 243,7 заболевания на 100 тыс. населения; заболеваемость – 59,3 на 100 тыс. населения [2].

Псориаз – хроническое, генетически детерминированное воспалительное заболевание, в патогенезе которого ведущую роль играют иммуноопосредованные реакции с вовлечением в патологический процесс врожденных и адаптивных механизмов иммунитета, которые приводят к нарушению пролиферации кератиноцитов. Псориаз влияет на различные аспекты качества жизни пациентов, вызывая психоэмоциональный стресс, тревожно-депрессивные состояния, которые порой превосходят показатели при других дерматозах (например, при акне), поэтому лечение пациентов в аспекте долгосрочного контроля является основной целью терапии [3–5].

Иммунные механизмы патогенеза псориаза изучены достаточно подробно. Доказано, что кератиноциты взаимодействуют с различными иммунокомпетентными клетками, при этом механизмы врожденного иммунитета участвуют в формировании сигнальных путей быстрого реагирования, а факторы адаптивного иммунитета определяют само развитие патологического процесса и иммунную память, играющую ведущую роль в развитии рецидивов заболевания. Исследования последних десятилетий выявили определяющее значение Т-лимфоцитов в патогенезе псориаза с поляризацией $CD4^+$- и $CD8^+$-клеток. При псориазе девиация цитокинов затрагивает продуцируемые Th1-клетками провоспалительные цитокины, при этом наблюдается относительное уменьшение экспрессии цитокинов, продуцируемых Th2-лимфоцитами (преимущественно при длительном течении псориаза). В то же время активируются $CD8^+$-клетки, которые вырабатывают интерферон-γ, интерлейкин (ИЛ) 17 и 22, и, таким образом, наблюдается подавление противовоспалительных путей. Важная роль при псориазе отводится регуляторным Treg-клеткам, влияющим на функциональную активность Th1 и Th17, при этом формируется дисбаланс Th17/Treg и цитокинового профиля [6]. В то же время в патологическом процессе участвуют дендритные клетки, которые продуцируют фактор некроза опухоли (ФНО) α, ИЛ-12 и ИЛ-23, в свою очередь стимулирующие Th1, Th17 и Th22 [7].

На данный момент ключевыми в формировании иммунной реакции при псориазе считаются такие цитокины, как регуляторный ИЛ-23 и эффекторные ИЛ-17, ФНО-α. При этом результатом взаимодействия ИЛ-17 и его рецепторов является индукция экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста, что обеспечивает прогрессирование иммуновоспалительного процесса. Именно данные цитокины являются мишенью для таргетной терапии псориаза (генно-инженерная биологическая терапия), механизм действия которых направлен на блокаду определенных ИЛ. Однако данная группа препаратов показана преимущественно пациентам с тяжелой степенью тяжести псориаза. Исходя из этого, возникает вопрос: можно ли подобным образом влиять на выработку ИЛ-23 и ИЛ-17 за счет применения топических препаратов на локальном уровне?

Одним из наиболее эффективных топических препаратов для лечения больных псориазом является фиксированная комбинация кальципотриола и бетаметазона, механизм действия которой обусловлен синергичным действием компонентов на пролиферацию, дифференцировку кератиноцитов и иммунное воспаление в коже при псориазе. Данная комбинация подходит как для длительной (в том числе поддерживающей), так и стартовой терапии псориаза, являясь первой линией наружной терапии бляшечного псориаза легкой и средней степени тяжести [8, 9]. Механизм действия фиксированной комбинации обусловлен общим иммуносупрессивным действием глюкокортикоида (ГКС) и специфическим действием кальципотриола, которое приводит к определенному иммуномодулирующему эффекту, индуцируя относительную толерантность дендритных и Т-клеток, повышая иммуносупрессивную способность регуляторных Т-клеток [10, 11]. Таким образом, топические ГКС напрямую действуют на активность всех пулов Т-клеток, а для кальципотриола мишенью являются преимущественно Th1/Th17 [12].

В работе E.M. Colin et al. было доказано, что кальципотриол способствует снижению продукции цитокинов Th1/Th17 интерферона-γ и ИЛ-17А и увеличению продукции цитокина Th2 ИЛ-4 [13]. В других исследованиях M. Peric et al., Z. Hegyi et al. показано, что фиксированная комбинация снижает содержание ИЛ-17А, -17F и -8 в очагах псориаза и приводит к ингибированию Th17-индуцированной экспрессии ИЛ-6, ИЛ-8, β-дефензина человека-2, -3, S100A7 и S100A15 в кератиноцитах, тем самым прерывая провоспалительную петлю обратной связи иммунопатогенеза [14, 15]. В исследовании P. Lovato et al. на культуре $CD4^+$ Т-лимфоцитов, поляризованных в сторону дифференцировки в Th1- и Th17-клетки, фиксированная комбинация ГКС и кальципотриола подавляла транскрипцию RORC с выявленным большим эффектом кальципотриола по сравнению с ГКС. В отношении маркера Treg-клеток FOXP3 показано его угнетение бетаметазоном и активация после применения кальципотриола и комбинации. Возможный механизм действия фиксированной комбинации основывается как раз на подавлении выработки ИЛ-17А, ИЛ-22 и ФНО-α, а также хемокина ИЛ-8. Интересные данные были получены в отношении противовоспалительных цитокинов, выработка которых подавлялась ГКС (бетаметазон), но усиливалась при использовании кальципотриола и его комбинации с ГКС [16].

Препараты Дайвобет® и Ксамиол® являются инновационной классикой в терапии псориаза благодаря своему механизму действия. В состав препаратов Ксамиол® и Дайвобет® входят кальципотриола моногидрат 0,052 мг (эквивалентно кальципотриолу 0,05 мг) и бетаметазона дипропионат 0,643 мг (эквивалентно бетаметазону 0,5 мг). Кальципотриол – синтетический аналог активного метаболита витамина D. Фиксированная комбинация кальципотриола и бетаметазона дипропионата является наиболее изученной при

бляшечном псориазе различной локализации и включена в клинические рекомендации по лечению псориаза (уровень убедительности рекомендаций – В) [2]. Эффективность комбинации кальципотриола и бетаметазона дипропионата, монотерапии кальципотриолом при бляшечном псориазе доказана в многочисленных исследованиях [17–23].

Цель – изучить эффективность препаратов, содержащих кальципотриол и бетаметазон, в терапии бляшечного псориаза гладкой кожи, волосистой части головы, ладонно-подошвенного легкой и средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения:

- возраст – старше 18 лет (мужчины и женщины);
- бляшечный псориаз гладкой кожи;
- и (или) псориаз волосистой части головы легкой и средней степени тяжести;
- и (или) ладонно-подошвенный псориаз;
- общая площадь поражения – не более 30% от площади тела;
- подписание информированного согласия.

Критерии невключения:

- возраст – младше 18 лет;
- тяжелая степень псориаза;
- непереносимость кальципотриола;
- беременность и период лактации;
- прием системных препаратов или фототерапии для лечения псориаза.

Под наблюдением находились 59 пациентов (34 женщины и 25 мужчин, средний возраст – 38,9 ± 4,5 года) с бляшечным псориазом легкой степени (PASI (Psoriasis Area Severity Index) < 10 баллов) и 32 пациента (17 женщин и 15 мужчин, средний возраст 28,7 ± 3,9 года) с бляшечным псориазом средней степени (PASI > 10, но <20 баллов). Пациенты были распределены на группы в зависимости от преобладающей локализации процесса: 1-я группа (n = 24) – бляшечный псориаз гладкой кожи, 2-я группа (n = 28) – ладонно-подошвенный псориаз, 3 группа (n = 29) – псориаз волосистой части головы. В группах пациенты были рандомизированы на подгруппы с легкой и средней степенью тяжести псориаза. Длительность наблюдений составила 52 нед.

Все пациенты получали монотерапию комбинированным препаратом кальципотриола моногидрата и бетаметазона дипропионата. Препарат имеет две формы выпуска: Ксамиол® – в форме геля для быстрого и удобного применения на волосистой части головы и Дайвобет® – комплексный препарат для быстрого и эффективного устранения проявлений псориаза на гладкой коже без использования отшелушивающих средств. Препараты использовались 1 раз в день до достижения чистой кожи (среднее время применения – 4–6 нед.) и в дальнейшем по принципу необходимости: при появлении новых элементов возобновляли использование комплексных препаратов с кратностью 1 раз в день.

Для пациентов с ограниченным процессом бляшечного псориаза, склонным к рецидивированию в одной и той же локализации после основного курса терапии с применением мази Дайвобет®, была рекомендована поддерживающая терапия с кратностью использования препарата 2 раза в неделю. При рецидивировании процесса рекомендовался переход на ежедневное применение препарата. Для пациентов с псориазом волосистой части головы после очищения кожи была рекомендована поддерживающая терапия с кратностью использования препарата Ксамиол® 2 раза в неделю. При рецидивировании процесса рекомендовался переход на ежедневное применение препарата.

Оценка эффективности проводилась с учетом клинических индексов тяжести:

- PASI – индекс распространенности и тяжести псориаза;
- PPASI (Palms Psoriasis Severity Index) – индекс площади и тяжести поражения псориазом поверхности ладоней и подошв;
- PSSI (Psoriasis Severity Scalp Index) – индекс тяжести поражения псориазом волосистой части головы;
- sPGA (Static Physician Global Assessment) – статическая глобальная оценка врача.

Качество жизни пациентов на фоне проводимого лечения исследовали с применением шкалы DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни.

При определении PASI учитывалась выраженность поражения кожи отдельно в каждой из анатомических областей тела – головы, верхних конечностей, туловища, нижних конечностей, так что общее значение PASI было их суммой. Расчеты проводились исходя из того, что площадь кожного покрова головы составляет 10%, верхних конечностей – 20%, туловища – 30%, нижних конечностей – 40% от общей поверхности кожи человека. Для подсчета индекса PASI каждой области в формуле использовался определенный коэффициент [24].

Тяжесть псориатического поражения волосистой части головы оценивали с помощью PSSI, при ладонно-подошвенном псориазе – PPASI. Это модифицированные шкалы для оценки степени тяжести в отдельно взятой локализации, которые рассчитываются как произведение площади поражения скальпа (ладоней и подошв), выраженного баллах, и суммы оценки симптомов псориаза (в баллах) – эритемы, инфильтрации и шелушения, с учетом индексации площади поражения только данной локализации [25, 26].

Индекс sPGA рассчитывается врачом с оценкой эритемы, уплотнения и шелушения индивидуально по 5-балльной шкале (от 0 – отсутствие симптомов до 4 – сильная выраженность). Общий балл представляет собой среднее значение из трех пунктов [27].

В работе также применялся стандартный опросник – индекс качества жизни (DLQI), состоящий из 10 вопросов, охватывающих следующие аспекты: симптомы, смущение, покупки и уход на дому, одежда, общение и досуг, спорт, работа или учеба, отношения с близкими людьми, секс, лечение. Каждый вопрос относится к влиянию псориаза на жизнь пациента за предыдущую неделю и оценивается от 0 до 3 баллов с расчетом суммарного значения [28].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования была показана эффективность лекарственных препаратов Дайвобет® и Ксамиол® в лечении бляшечного псориаза как в краткосрочной перспективе, так и при долгосрочного контроле. Так, у пациентов с бляшечным псориазом легкого и среднетяжелого течения через 4 нед. наблюдалось снижение индекса PASI на 89,1 и 64,1% соответственно (*табл. 1*). Индекс DLQI снизился на 53,8 и 61,9%, индекс sPGA – на 71,8 и 64,9% при легкой и средней степени соответственно. Через 12 нед. динамика данных индексов составила: для PASI – 92,7 и 84,1%, для DLQI – 73,6 и 81,3%, для sPGA – 89,7 и 85,9% при легкой и средней степени соответственно. Через 24 нед. динамика данных индексов составила: для PASI – 96,3 и 77,9%, для DLQI – 84,6 и 91,8%, для sPGA – 82,1 и 89,5% при легкой и средней степени соответственно. Через 36 нед. динамика данных индексов составила: для PASI – 91,5 и 77,9%, для DLQI – 79,1 и 93,3%, для sPGA – 79,5 и 75,4% при легкой и средней степени соответственно. Через 52 нед. динамика данных индексов составила: для PASI – 89,1 и 77,9%, для DLQI – 87,9 и 90,3%, для sPGA – 79,5 и 78,9% при легкой и средней степени соответственно. Таким образом, у большинства пациентов через 4 нед. удалось достигнуть показателей «чистая» и «практически чистая» кожа. В дальнейшем наблюдение в сроки 12–52 нед. показало, что у большинства пациентов осуществлялся контроль над заболеванием.

У пациентов с ладонно-подошвенным псориазом легкого и среднетяжелого течения через 4 нед. наблюдалось снижение индекса PPASI на 64,2 и 62,1% соответственно (*табл. 2*). Индекс DLQI снизился на 56,4 и 56,7%, индекс sPGA – на 63,4 и 66,7% при легкой и средней степени соответственно. Через 12 нед. динамика данных индексов составила: для PPASI – 91,4 и 83,2%, для DLQI – 80,1 и 77,8%, для sPGA – 92,7 и 85,2% при легкой и средней степени соответственно. Через 24 нед. динамика данных индексов составила: для PPASI – 85,1 и 89,1%, для DLQI – 85,3 и 87,7%, для sPGA – 80,5 и 79,6% при легкой и средней степени соответственно. Через 36 нед. динамика данных индексов составила: для PPASI – 85,2 и 81,1%, для DLQI – 71,8 и 77,8%, для sPGA – 75,6 и 75,9% при легкой и средней степени соответственно. Через 52 нед. динамика данных индексов составила: для PPASI – 81,8 и 86,1%,

Таблица 1. Результаты применения мази Дайвобет® у пациентов с бляшечным псориазом различной степени тяжести
Table 1. Outcomes with Daivobet® ointment in patients with plaque psoriasis of various degrees of severity

Клинический индекс, баллы	До терапии	4 недели	12 недель	24 недели	36 недель	52 недели
Легкая степень (PASI < 10)						
PASI	8,2 [6,9; 9,7]	0,9* [0,4; 1,5]	0,6* [0; 1,7]	0,3* [0,1; 0,7]	0,7* [0,3; 1,2]	0,9* [0,6; 1,2]
DLQI	9,1 [7,4; 11,6]	4,2* [3,5; 5,0]	2,4* [2,1; 2,8]	1,4* [1,0; 1,9]	1,9* [1,1; 2,6]	1,1* [0,4; 1,8]
sPGA	3,9 [3,2; 4,6]	1,1* [0,8; 1,5]	0,4* [0; 0,7]	0,7* [0,4; 1,1]	0,8* [0,3; 1,3]	0,8* [0,5; 1,3]
Средняя степень (PASI > 10, но <20)						
PASI	14,5 [12,3; 17,1]	5,2* [4,6; 5,7]	2,3* [2,1;3,0]	3,2* [2,7; 4,1]	3,7* [3,2; 4,5]	3,2* [2,7; 3,8]
DLQI	13,4 [12,5; 14,1]	5,1* [4,8; 5,6]	2,5* [1,9; 3,2]	1,1* [0,5; 1,8]	0,9* [0,6; 1,4]	1,3* [0,9; 1,7]
sPGA	5,7 [5,2; 6,0]	2,0* [1,2; 2,5]	0,8* [0,4; 1,1]	0,6* [0,3; 0,9]	1,4* [1,1; 1,9]	1,2* [1,0; 1,5]

* p < 0,05, сравнение с показателем до терапии, Т-критерий Уилкоксона.

Таблица 2. Результаты применения мази Дайвобет® у пациентов с ладонно-подошвенным псориазом различной степени тяжести
Table 2. Outcomes with Daivobet® ointment in patients with palmoplantar psoriasis of various degrees of severity

Клинический индекс, баллы	До терапии	4 недели	12 недель	24 недели	36 недель	52 недели
Легкая степень (PPASI < 10)						
PPASI	8,1 [6,9; 9,3]	2,9* [2,5; 3,3]	0,7* [0,3; 1,2]	0,4* [0; 0,7]	1,2* [0,7; 1,9]	1,5* [1,0; 1,8]
DLQI	15,6 [12,9; 17,4]	6,8* [6,0; 7,5]	3,1* [2,5; 3,9]	2,3* [1,8; 2,7]	4,4* [3,9; 4,8]	3,1* [2,5; 3,7]
sPGA	4,1 [3,7; 4,4]	1,5* [1,1; 1,8]	0,3* [0; 0,8]	0,8* [0,5; 1,1]	1,0* [0,6; 1,5]	1,0* [0,5; 1,4]
Средняя степень (PPASI > 10, но <20)						
PPASI	13,7 [12,5; 15,1]	5,2* [4,6; 5,9]	2,3* [1,9; 3,1]	1,5* [0,8; 2,2]	2,6* [2,1; 3,2]	1,9* [1,5; 2,3]
DLQI	17,1 [16,4; 17,7]	7,4* [6,5; 8,2]	3,8* [3,1; 4,4]	2,1* [1,5; 3,0]	3,8* [3,5; 4,1]	3,0* [2,5; 3,4]
sPGA	5,4 [5,0; 5,8]	1,8* [1,4; 2,2]	0,8* [0,5; 1,2]	1,1* [0,6; 1,4]	1,3* [0,9; 1,7]	1,1* [0,6; 1,5]

* p < 0,05, сравнение с показателем до терапии, Т-критерий Уилкоксона.

для DLQI – 80,1 и 82,5%, для sPGA – 75,6 и 79,6% при легкой и средней степени соответственно. Таким образом, у большинства пациентов через 4 нед. удалось достигнуть показателей «чистая» и «практически чистая» кожа. В дальнейшем наблюдение в сроки 12–52 нед. показало, что у большинства пациентов осуществлялся контроль над заболеванием.

У пациентов с псориазом волосистой части головы легкого и среднетяжелого течения через 4 нед. наблюдалось снижение индекса PSSI на 75,1 и 72,6% соответственно (*табл. 3*). Индекс DLQI снизился на 64,6 и 69,6%, индекс sPGA – на 62,3 и 67,6% при легкой и средней степени соответственно. Через 12 нед. динамика данных индексов составила: для PSSI – 86,9 и 84,7%, для DLQI – 82,9 и 86,9%, для sPGA – 84,3 и 84,5% при легкой и средней степени соответственно. Через 24 нед. динамика данных индексов составила: для PSSI – 84,5 и 87,9%, для DLQI – 86,4 и 92,3%, для sPGA – 78,4 и 88,7% при легкой и средней степени соответственно. Через 36 нед. динамика данных индексов составила: для PSSI – 82,1 и 86,6%, для DLQI – 85,7 и 87,9%, для sPGA – 76,5 и 84,5% при легкой и средней степени соответственно. Через 52 нед. динамика данных индексов составила: для PSSI – 85,7 и 87,9%, для DLQI – 85,1 и 93,5%, для sPGA – 80,4 и 87,3% при легкой и средней степени соответственно. Таким образом, у большинства пациентов через 4 нед. удалось достигнуть показателей «чистая» и «практически чистая» кожа. В дальнейшем наблюдение в сроки 12–52 нед. показало, что у большинства пациентов осуществлялся контроль над заболеванием.

В качестве иллюстраций приводим несколько клинических примеров пациентов – участников исследования. Пациентка В., 43 года (*рис. 1*), диагноз «бляшечный псориаз, прогрессирующая стадия». PASI 9 баллов, PSSI 18 баллов. Лечение: гель Ксамиол® 1 раз в день на волосистую часть головы, мазь Дайвобет® 1 раз в день на гладкую кожу. Через 4 нед. терапии PASI 0 баллов, PSSI 3 балла.

Пациентка К., 48 лет (*рис. 2*), диагноз «ладонно-подошвенный псориаз, прогрессирующая стадия». PPASI 12 баллов. Лечение: мазь Дайвобет® 1 раз в день. Через 6 нед. терапии PPASI 2 балла.

Пациентка Д., 35 лет (*рис. 3*), диагноз «бляшечный псориаз, стационарная стадия». PASI 7 баллов. Лечение: мазь Дайвобет® 1 раз в день. Через 4 нед. терапии PASI 0 баллов.

● ***Таблица 3.*** Результаты применения геля Ксамиол® у пациентов с псориазом волосистой части головы различной степени тяжести

● ***Table 3.*** Outcomes with Xamiol® gel in patients with scalp psoriasis of various degrees of severity

Клинический индекс, баллы	До терапии	4 недели	12 недель	24 недели	36 недель	52 недели
Легкая степень (PSSI < 10)						
PSSI	8,4 [7,5; 9,3]	2,1* [1,5; 2,7]	1,1* [0,6; 1,5]	1,3* [1,0; 1,7]	1,5* [1,0; 1,9]	1,2* [0,8; 1,5]
DLQI	14,7 [14,1; 15,3]	5,2* [4,5; 6,0]	2,5* [2,0; 3,1]	2,0* [1,6; 2,4]	2,1* [1,6; 2,4]	2,2* [1,9; 2,4]
sPGA	5,1 [4,8; 5,5]	1,9* [1,5; 2,2]	0,8* [0,5; 1,2]	1,1* [0,5; 1,3]	1,2* [0,8; 1,6]	1,0* [0,3; 1,6]
Средняя степень (PSSI > 10, но <20)						
PSSI	15,7 [14,9; 16,4]	4,3* [3,7; 4,9]	2,4* [1,8; 2,9]	1,9* [1,5; 2,3]	2,1* [1,8; 2,5]	1,9* [1,6; 2,3]
DLQI	16,8 [16,3; 17,4]	5,1* [4,6; 5,7]	2,2* [1,9; 2,5]	1,3* [1,0; 1,7]	1,9* [1,4; 2,5]	1,1* [0,6; 1,6]
sPGA	7,1 [6,8; 7,4]	2,3* [1,9; 2,6]	1,1* [0,7; 1,4]	0,8* [0,9; 1,1]	1,1* [0,6; 1,5]	0,9* [0,4; 1,5]

* p < 0,05, сравнение с показателем до терапии, Т-критерий Уилкоксона.

● ***Рисунок 1.*** Пациентка В., 43 года, бляшечный псориаз, прогрессирующая стадия

● ***Figure 1.*** A 43-year-old patient V. with plaque psoriasis in the progressive stage

● ***Рисунок 2.*** Пациентка К., 48 лет, ладонно-подошвенный псориаз, прогрессирующая стадия
● ***Figure 2.*** A 48-year-old patient K. with palmoplantar psoriasis in the progressive stage

● ***Рисунок 3.*** Пациентка Д., 35 лет, бляшечный псориаз, стационарная стадия
● ***Figure 3.*** A 35-year-old patient D. with plaque psoriasis in the stationary stage

Пациент К., 22 года, (*рис. 4*), диагноз «бляшечный псориаз, стационарная стадия». PASI 14 баллов. Лечение: мазь Дайвобет® 1 раз в день. Через 6 нед. терапии PASI 2 балла.

● ***Рисунок 4.*** Пациент К., 22 года, бляшечный псориаз, стационарная стадия
● ***Figure 4.*** A 22-year-old patient K. with plaque psoriasis in the stationary stage

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные средства Дайвобет® и Ксамиол® являются препаратами выбора для топической терапии бляшечного псориаза. При локализации патологического процесса на гладкой коже и при ладонно-подошвенном псориазе показано применение мази Дайвобет® 1 раз в сутки до чистой кожи (PASI 100), затем рекомендуется использование мази по принципу необходимости: при возникновении новых высыпаний переход на ежедневное применение.

Для пациентов с ограниченным процессом бляшечного псориаза, склонным к рецидивированию в одной и той же локализации после основного курса терапии с применением мази Дайвобет®, целесообразно проведение поддерживающей терапии с кратностью использования препарата 2 раза в неделю. При рецидивировании процесса рекомендуется переход на ежедневное применение препарата.

При псориазе волосистой части головы Ксамиол® является препаратом выбора при легком и среднетяжелом течении патологического процесса. Рекомендуется

проведение терапии препаратом Ксамиол® до полного очищения кожи (в ряде случаев требуется более чем 4 нед.) с последующим использованием препарата для поддерживающей терапии с кратностью использования 2 раза в неделю. При рецидивировании процесса рекомендуется переход на ежедневное применение препарата.

У пациентов с бляшечным псориазом, в том числе волосистой части головы и ладонно-подошвенным, 52-недельное наблюдение продемонстрировало эффективность и безопасность терапии комбинированными препаратами (Дайвобет® и Ксамиол®), а также показало выраженное положительное влияние на качество жизни пациентов, в том числе в плане долгосрочного контроля над заболеванием.

Поступила / Received 17.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2024
Принята в печать / Accepted 05.07.2024

Список литературы / References

1. Круглова ЛС, Бакулев АЛ, Коротаева ТВ, Лила АМ, Переверзева НО. *Псориаз.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 328 с.
2. Кубанов АА, Карамова АЭ, Притуло ОА, Аршинский МИ, Знаменская ЛФ, Чикин ВВ и др. *Псориаз: клинические рекомендации.* М.; 2023. 78 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/234_2.
3. Круглова ЛС, Самушия МА, Талыбова АМ. Психические расстройства, социальная дезадаптация и качество жизни пациентов с акне и симптомами постакне. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(12):4–10. https://doi.org/10.17116/jnevro20181181214.
Kruglova LS, Samushiia MA, Talybova AM. Mental disorders, social maladaptation and quality of life of patients with acne and post-acne symptoms. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(12):4–10. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20181181214.
4. Самушия МА, Рожкова ЮИ, Виноградов ДЛ, Круглова ЛС, Лобанова ВМ, Затейщиков ДА. Соматореактивная циклотимия. вопросы конкурирующих за роль осциллятора ритма аффективной патологии соматических заболеваний: псориаз и легочная артериальная гипертензия. *Кремлевская медицина.* 2021;4:102–108. Режим доступа: https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1527.
Samushiya MA, Rozhkova YuI, Vinogradov DL, Kruglova LS, Lobanova VM, Zateyshchikov DA. Somatoreactive cyclotymia. somatic diseases competing for the role of rhythm oscillator of affective pathology: psoriasis and pulmonary arterial hypertension. *Kremlin Medicine Journal.* 2021;4:102–108. (In Russ.) Available at: https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1527.
5. Владимирова ИС, Круглова ЛС. Эффективность терапии ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом и показатели качества жизни больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия.* 2024;20(1):18–26. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-1-18-26.
Vladimirova IS, Kruglova LS. Efficacy of therapy with the interleukin-23 inhibitor a guselkumab and quality of life indicators in patients with psoriasis. *Effective Pharmacotherapy.* 2024;20(1):18–26. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-1-18-26.
6. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:66–73. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008.
7. Круглова ЛС, Моисеев СВ. Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;26(2):5–12. Режим доступа: https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-2/blokada-interlejkina-17-novye-gorizonty-effektivnosti-i-bezopasnosti-v-lechenii-psoriaza/.
Kruglova LS, Moiseev SV. Inhibition of interkeukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017;26(2):5–12. (In Russ.) Available at: https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-2/blokada-interlejkina-17-novye-gorizonty-effektivnosti-i-bezopasnosti-v-lechenii-psoriaza/.
8. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2012;304(2):87–113. https://doi.org/10.1007/s00403-012-1214-8.
9. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):643–659. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.12.032.
10. Bartosik-Psujek H, Tabarkiewicz J, Pocinska K, Stelmasiak Z, Rolinski J. Immunomodulatory effects of vitamin D on monocyte-derived dendritic cells in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(12):1513–1516. https://doi.org/10.1177/1352458510379611.
11. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(1):23–33. https://doi.org/10.1124/jpet.107.127209.
12. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001;167(9):4974–4980. https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.9.4974.
13. Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, Mus AM, van Driel M, Hazes JM et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):132–142. https://doi.org/10.1002/art.25043.
14. Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, Gross K, Bradac E, Büchau A et al. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide/"alarmin" expression in psoriasis. *PLoS ONE.* 2009;4(7):e6340. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006340.
15. Hegyi Z, Zwicker S, Bureik D, Peric M, Koglin S, Batycka-Baran A et al. Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 "alarmins" psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2012;132(5):1416–1424. https://doi.org/10.1038/jid.2011.486.
16. Lovato P, Norsgaard H, Tokura Y, Røpke MA. Calcipotriol and betamethasone dipropionate exert additive inhibitory effects on the cytokine expression of inflammatory dendritic cell-Th17 cell axis in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2016;81(3):153–164. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.12.009.
17. Скрипкин ЮК, Богуш ПГ, Круглова ЛС, Дворников АС. Новые возможности наружной терапии псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2006;(3):33–36. Режим доступа: https://elibrary.ru/isduov.
Skripkin YuK, Bogush PG, Kruglova LS, Dvornikov AS. New possibilities for the external therapy of psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2006;(3):33–36. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/isduov.
18. Круглова ЛС. Применение наружного средства «Дайвонекс» в сочетании с фототерапией при лечении псориаза. *РМЖ.* 2002;10(4):216–217. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Primenenie_narughnogo_sredstva_Dayvoneks_v_sochetanii_s_fototerapiey_pri_lechenii_psoriaza/.
Kruglova LS. The use of external agent "Davonex" in combination with phototherapy in the treatment of psoriasis. *RMJ.* 2002;10(4):216–217. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Primenenie_narughnogo_sredstva_Dayvoneks_v_sochetanii_s_fototerapiey_pri_lechenii_psoriaza/.
19. Круглова ЛС, Дворников СК. Дайвобет – долгосрочный контроль над псориазом. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.).* 2010;(3):22–26. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/derma2010_pril/derma2010_3_pril/dayvobet-dolgosrochnyy-kontrol-nad-psoriazom/.
Kruglova LS, Dvornikov SK. Daivobet – long-term control of psoriasis. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.).* 2010;(3):22–26. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/derma2010_pril/derma2010_3_pril/dayvobet-dolgosrochnyy-kontrol-nad-psoriazom/.
20. Круглова ЛС, Жукова ОВ. Псориаз волосистой части головы: современные методы терапии и возможность длительного контроля над заболеванием. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(1):86–93. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/1/031997-28492014115.
Kruglova LS, Zhukova OV. Psoriasis of the scalp: modern methods of treatment and the possibility of long-term control of the disease. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2014;12(1):86–93. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/1/031997-28492014115.
21. Круглова ЛС, Мордовцева ВВ, Жукова ОВ, Серов ДН. Комбинация кальципотриола и бетаметазона в лечении псориаза. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(6):54–63. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/6/031997-2849201469.
Kruglova LS, Mordovtseva VV, Zhukova OV, Serov DN. Combination of calcipotriol and betamethasone in psoriasis treatment. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2014;12(6):54–63. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/6/031997-2849201469.

22. Круглова ЛС, Львов АН, Исмаилов АА, Марочкина ЕЭ, Томилов ЕВ, Петрунин ДД. Результаты наблюдательного исследования у пациентов с вульгарным псориазом, получавших длительную местную терапию (PSO-CONTROL). *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(5):610–618. https://doi.org/10.17116/klinderma202221051610.
Kruglova LS, Lvov AN, Ismailov AA, Marochkina EE, Tomilov EV, Petrunin DD. Results of an observational study in patients with psoriasis vulgaris who received long-term topical therapy (PSO-CONTROL). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2022;21(5):610–618. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma202221051610.
23. Круглова ЛС, Турбовская СН, Хотко АА. Псориаз волосистой части головы – актуальные вопросы диагностики и терапии. *Фарматека.* 2018;(S5):35–42. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s5.35-42.
Kruglova LS, Turbovskaya SN, Khotko AA. Scalp psoriasis – topical issues of diagnosis and therapy. *Farmateka.* 2018;(S5):35–42. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s5.35-42.
24. Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the impact of area should be increased. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):381–387. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06035.x.
25. Корнишева ВГ, Смолина ОА, Степанова АА, Авдеенко ЮЛ, Разнатовский КИ. Клинико-морфологические особенности псориаза кожи волосистой части головы в зависимости от контаминации грибами рода Malassezia. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(3):366–372. https://doi.org/10.17116/klinderma202019031366.
Kornisheva VG, Smolina OA, Stepanova AA, Avdeenko YuL, Raznatovsky KI. Clinical and morphological features of psoriasis of the scalp depending on contamination by fungi of the genus Malassezia. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2020;19(3):366–372. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma202019031366.
26. Карамова АЭ, Олисова ОЮ, Бакулев АЛ, Кохан ММ, Хайрутдинов ВР, Соколовский ЕВ, Хобейш ММ. К вопросу о классификации псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(5):18–25. https://doi.org/10.25208/vdv1267.
Karamova AE, Olisova OYu, Bakulev AL, Kokhan MM, Khairutdinov VR, Sokolovskiy EV, Khobeych MM. Revisiting the question of psoriasis classification. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2021;97(5):18–25. (In Russ.) https://doi.org/10.25208/vdv1267.
27. Cappelleri JC, Bushmakin AG, Harness J, Mamolo C. Psychometric validation of the physician global assessment scale for assessing severity of psoriasis disease activity. *Qual Life Res.* 2013;22(9):2489–2499. https://doi.org/10.1007/s11136-013-0384-y.
28. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–216. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; kruglovals@mail.ru

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; e.a.shatokhina@gmail.com

Information about the authors:

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 the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; kruglovals@mail.ru

Evgeniya A. Shatokhina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e.a.shatokhina@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-291

Клинический случай / Clinical case

Мастоцитома и ювенильная ксантогранулема у детей

Н.Н. Потекаев[1,2], Е.И. Касихина[1,3]✉, kasprof@bk.ru, **М.Н. Острецова[3], В.Н. Гребенюк[1], М.А. Кочетков[1], О.Р. Катунина[1,2], К.И. Бузина[3]**

[1] Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[3] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Рост обращаемости к дерматологам детей с такими редкими заболеваниями, как мастоцитома кожи и ювенильная ксантогранулема, а также их клиническое сходство диктуют необходимость внимательного отношения специалистов к этим заболеваниям. Мастоцитома кожи является клинической формой кожного мастоцитоза. Согласно классификации ВОЗ (2022), выделяют изолированную (один очаг) и множественную мастоцитому кожи (не более трех очагов). Ювенильная ксантогранулема относится к группе нелангергансоклеточных гистиоцитозов – обширной группе родственных заболеваний, характеризующихся пролиферацией гистиоцитов, отличных от клеток Лангерганса. В статье описан случай необычного клинического течения солитарной ювенильной ксантогранулемы у мальчика в возрасте 3 лет, направленного в Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии с подозрением на мастоцитому кожи. Атипичность заключалась в размерах, необычной форме, локализации очага и повышенном значении сывороточной триптазы, превышающей возрастную норму (менее 5 мкг/л). При дерматоскопическом исследовании было выявлено насыщенное желтое окрашивание очага в центре (симптом заходящего солнца), сосудистый паттерн и симптом облаков. Патоморфологическое исследование подтвердило диагноз ювенильной ксантогранулемы. Также в статье отражены результаты динамического наблюдения ребенка с изолированной мастоцитомой кожи крупных размеров. В процессе обследования был выявлен рост показателей триптазы (выше 20 мкг/л) и значения аспартатаминотрасферазы, а также ультразвуковые признаки гепатомегалии. Особенности дерматоскопической и патоморфологической картины демонстрировали паттерны, характерные для инфильтрации и повышенной активности тучных клеток. Мастоцитома кожи и ювенильная ксантогранулема – редкие и доброкачественные заболевания кожи, которые обычно дебютируют в детском возрасте. Диагностика редких заболеваний часто требует проведения сложной дифференциальной диагностики. Особенностью современного течения кожного мастоцитоза и ювенильной ксантогранулемы является атипичная клиническая картина и высокий риск развития внекожных симптомов. Приведенные клинические случаи демонстрируют необходимость междисциплинарного наблюдения пациентов с этими заболеваниями и меняют стереотипы отношения к ним как самостоятельно и бесследно регрессирующим процессам.

Ключевые слова: кожный мастоцитоз, дерматоскопия, гистопатология, триптаза, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Потекаев НН, Касихина ЕИ, Острецова МН, Гребенюк ВН, Кочетков МА, Катунина ОР, Бузина КИ. Мастоцитома и ювенильная ксантогранулема у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(14):38–45. https://doi.org/10.21518/ms2024-291.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mastocytoma and juvenile xanthogranuloma in children

Nikolay N. Potekaev[1,2], Elena I. Kasikhina[1,3]✉, kasprof@bk.ru, **Maria N. Ostretsova[3], Vladislav N. Grebenyuk[1], Mikhail A. Kochetkov[1], Oksana R. Katunina[1,2], Kristina I. Buzina[3]**

[1] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

[2] Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

[3] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The growing number of children with rare diseases such as cutaneous mastocytoma and juvenile xanthogranuloma turning to dermatologists, as well as their clinical similarity, dictate the need for specialists to pay careful attention to these diseases. cutaneous mastocytoma is a clinical form of cutaneous mastocytosis. According to the WHO classification (2022), isolated (one focus) and multiple cutaneous mastocytoma (no more than three foci) are distinguished. juvenile xanthogranuloma belongs to the group of non-Langerhans cell histiocytosis, a broad group of related diseases characterized by the proliferation of histiocytes other than Langerhans cells. We describe a case of an unusual clinical course of solitary juvenile xanthogranuloma in a 3-year-old boy referred to Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology with suspected cutaneous mastocytoma. The size, unusual shape, localization of the lesion and elevated levels of serum tryptase exceeding the age norm (<5 μg/l) determined the atypicality of this case. Dermoscopic examination revealed a central deep yellow coloration of the lesion in the center (the setting sun symptom), a vascular pattern and a clouds symptom. Pathological examination confirmed the diagnosis of juvenile xanthogranuloma. The article also reflects the results of a dynamic observation of a child

© Потекаев НН, Касихина ЕИ, Острецова МН, Гребенюк ВН, Кочетков МА, Катунина ОР, Бузина КИ, 2024

with an isolated large-sized cutaneous mastocytoma. During the examination, an increase in tryptase levels (>20 μg/l), and AST values, as well as ultrasound signs of hepatomegaly were revealed. Features of the dermoscopic and pathomorphological picture demonstrated patterns characteristic of infiltration and increased activity of mast cells. Cutaneous mastocytoma and juvenile xanthogranuloma are rare and benign skin diseases that usually begin in childhood. Diagnosis of rare diseases often requires complex differential diagnosis. Features of the modern course of cutaneous mastocytoma and juvenile xanthogranuloma are an atypical clinical picture and a high risk of developing extracutaneous symptoms. The presented clinical cases demonstrate the need for interdisciplinary monitoring of patients with these diseases and change the stereotypes of treating them as independent and regressive processes without a trace.

Keywords: cutaneous mastocytosis, tryptase, dermoscopy, histopathology, differential diagnosis

For citation: Potekaev NN, Kasikhina EI, Ostretsova MN, Grebenyuk VN, Kochetkov MA, Katunina OR, Buzina KI. Mastocytoma and juvenile xanthogranuloma in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):38–45. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-291.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В педиатрической практике проведение дифференциальной диагностики солитарных (единичных) очагов, которые имеют разнообразные оттенки желтого цвета, сегодня стало рутинным событием. В последние годы рост обращаемости к дерматологам детей с мастоцитомой кожи (МК) и ювенильной ксантогранулемой (ЮКГ), а также их клиническое сходство диктуют необходимость внимательного отношения специалистов к этим заболеваниям (*рис. 1*).

МК является клинической формой кожного мастоцитоза. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2022), выделяют изолированную (один очаг) и множественную МК (не более трех очагов) [1]. Анализ частоты встречаемости МК, проведенный в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии в 2019–2022 гг., продемонстрировал стабильный рост заболеваемости мастоцитозом и значительное преобладание МК (77,3%) в структуре клинических форм кожного мастоцитоза у детей [2]. У большинства детей (98,5%) дебют МК отмечался до 2 лет [2].

К сожалению, точных цифр распространенности ЮКГ среди детей в РФ нет. Заболевание относится к группе нелангергансоклеточных гистиоцитозов (НЛКГ). НЛКГ, или гистиоцитоз класса II – обширная группа родственных заболеваний, характеризующихся пролиферацией гистиоцитов, отличных от клеток Лангерганса. ЮКГ составляет 80–90% всех случаев НЛКГ. Высыпания ЮКГ дебютируют в первые два года жизни: в 5–17% случаев диагностируются при рождении ребенка, в 40–70% появляются в течение первого года. Заболевание чаще встречается среди представителей мужского пола (1,4–1,7 : 1,0) [3, 4]. В Кильском регистре педиатрических опухолей (KPTR) за 35 лет было зафиксировано 129 (0,5%) гистологически подтвержденных случаев ЮКГ, что составило 0,5% от общего числа (24 600) всех зарегистрированных новообразований [5, 6]. В *таблице* представлены основные дифференциально-диагностические критерии изолированной МК и солитарной ЮКГ [2, 3, 6–10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Под нашим наблюдением в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии, филиале «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи» находился пациент И., возраст 3 года. Ребенок был направлен в клинику с предварительным диагнозом «Q82.2 – мастоцитоз» по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Первое

Рисунок 1. Клинические проявления мастоцитомы кожи и ювенильной ксантогранулемы
Figure 1. Clinical manifestations of cutaneous mastocytoma and juvenile xanthogranuloma

А – изолированная мастоцитома кожи на тыле левой кисти; В – солитарная ювенильная ксантогранулема на коже нижней трети правого бедра.

● ***Таблица.*** Дифференциальный диагноз мастоцитомы кожи и ювенильной ксантогранулемы
● ***Table.*** Differential diagnosis of cutaneous mastocytoma and juvenile xanthogranuloma

Признак	Мастоцитома кожи	Ювенильная ксантогранулема
Группа заболеваний	Болезни тучных клеток, мастоцитоз кожный	Нелангерганссклеточный гистиоцитоз, или гистиоцитоз класса II
Патогенез	Накопление и пролиферация тучных клеток	Накопление и пролиферация макрофагов
Заболеваемость	16,61 случая на 100 тыс. детского населения [2]	Неизвестна
Пол	Незначительное преобладание лиц мужского пола [2]	Преобладание лиц мужского пола [3]
Раса	Нет данных	Люди с темной кожей болеют чаще [3]
Характерный возраст дебюта	С рождения до 6 мес.	С рождения до 2 лет
Клинические проявления	Папулезный или нодулярный очаг коричневого или желтого цвета диаметром 1–10 см. Формирование пузырей может приводить к фиброзу	Одиночная красноватая или желтовато-коричневая папула, бляшка или узелок размером 0,5–2 см
Субъективные жалобы	Зуд и другие симптомы активации тучных клеток	Отсутствуют
Локализация	Любая, чаще на туловище или в областях, часто подвергающихся травмированию	Преимущественно голова, шея, но возможна любая локализация поражения
Число очагов	От 1 до 3	Единичный очаг
Феномен Дарье – Унны	Положительный	Отрицательный
Коморбидная патология	Аллергические заболевания кожи, респираторного тракта	Нейрофиброматоз 1-го типа (в 10%), ювенильный хронический миелолейкоз
Внекожная патология	Нет	Одностороннее поражение глаз в 0,3–0,5% случаев [6]
Уровни сывороточной триптазы	Вариабельные показатели – от 5,0 до 11,0 мкг/л	До 5,0 мкг/л
Дерматоскопия	Симптом радуги [7], центральная часть – белая бесструктурная область или желтоватое окрашивание, сосудистый паттерн, коричневый периферический ободок [7, 8]	Симптом заходящего солнца – ярко-желтое окрашивание, симптом облака – периферические бледно-желтые участки, линейные сосуды, пигментная псевдосеть, беловатые полосы [9]
Патоморфология	Диффузный инфильтрат из тучных клеток в дерме, расположенных периваскулярно или диффузно, единичные эозинофилы (окраска по Гимзе или толуидиновым синим)	Диффузный полиморфный инфильтрат из вакуолизированных ксантомных клеток и веретенообразных гистиоцитов, многоядерных клеток Тутона, положительная окраска на липиды
Иммуногистохимическое и генетическое исследование	Позитивная реакция при проведении иммуногистохимической реакции с антителами к CD117 и триптазе. Обнаружение мутации *KIT* в кодоне 816 возможно	Позитивная реакция при проведении иммуногистохимической реакции с антителами к XIIIa, CD68, CD163, CD14 и фасцину, негативная реакция с антителами к S100, CD1a и лангерину (CD207) [10]
Эффект на лечение топическими глюкокортикоидами	Положительный	Отсутствует
Регресс очага	Возможен к пубертату	Спонтанный до 6 лет

обращение в филиал было в возрасте 2 лет 7 мес. с жалобами на образование оранжевого цвета на коже разгибательной поверхности средней трети левого бедра, которое родители впервые заметили у ребенка в возрасте 1 года. Субъективными ощущениями высыпания не сопровождались. Курсовая терапия топическими глюкокортикоидными препаратами и ингибиторами кальциневрина эффекта не дала.

Из анамнеза известно, что ребенок родился в неродственном браке, от 1-й беременности, протекавшей на фоне латентного дефицита железа. В III триместре беременности мать перенесла острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ). Роды первые, самостоятельные на сроке 41 нед. Грудное вскармливание до 1 года. Аллергоанамнез не отягощен. Лекарственной непереносимости мать ребенка не отмечает. Вакцинация согласно календарю. Поствакцинальных реакций не было.

Сопутствующая патология: другие врожденные аномалии сердечной перегородки. Межпредсердное сообщение. Малые аномалии развития сердца: дополнительные хорды левого желудочка.

Перенесенные заболевания: острое респираторное заболевание, отиты, конъюнктивит.

Наследственность: у отца и матери атопический дерматит.

Локальный статус. Фототип кожи II по Фитцпатрику. Патологический процесс носит хронический пролиферативный локализованный характер. На коже разгибательной поверхности средней трети левого бедра определяется единичный очаг в виде бляшки размером 3,5 × 2,5 см,

слегка возвышающейся над уровнем кожи (*рис. 2A*). Поверхность бляшки неровная, неправильных очертаний, с четкими границами (*рис. 2B*). Феномен Дарье – Унны отрицательный. Слизистые оболочки, волосы, ногтевые пластины на кистях и стопах не поражены. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дермографизм красный стойкий.

При дерматоскопическом исследовании было выявлено насыщенное желтое окрашивание очага в центре (симптом заходящего солнца), сосудистый паттерн и полосы белесоватого цвета (*рис. 3*). По периферии очага хорошо выражен облачный паттерн (симптом облаков) светло-желтых оттенков. Выраженность сосудистого паттерна заметно усиливается от центра к периферии.

Клинический анализ крови от 02.03.2024 г.: гемоглобин 130 г/л (норма – 110–140), МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците) 28,8 пг (норма – 25,0–31,0), МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) 34,4 г/дл (норма – 32–37), тромбоциты 423,0 × 10^9/л (норма – 220–400), нейтрофилы 37,0% (норма – 28,0–48,0), лимфоциты 57,0% (норма – 37,0–60,0), моноциты 5,0% (норма – 3,0–10,0), эозинофилы 1% (норма – 1,0–5,0), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 5 мм/ч (норма – 2–10), остальные показатели в пределах нормы. Биохимические показатели в пределах возрастной нормы. Уровень общего IgE от 30.01.2024 г.: 56,3 МЕ/мл (норма 0–60). Триптаза (ImmunoCAP) от 30.01.2024 г.: 9,1 мкг/л (норма – до 11,0 мкг/л). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 03.03.2024 г. патологии не выявлено.

Результаты прижизненного патологоанатомического исследования от 15.03.2024 г. (*рис. 4*). Фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины со слабым рыхлым кератозом. В сетчатом слое дермы – периваскулярная и интерстициальная макрофагальная инфильтрация с примесью пенистых макрофагов, при дополнительной окраске толуидиновым синим в составе инфильтрата обнаруживаются единичные тканевые базофилы. В пределах доставленного материала признаков мастоцитоза не обнаружено, выявленные патологические изменения могут наблюдаться при гистиоцитозе из группы ЮКГ.

С учетом результатов клинического, дерматоскопического и патоморфологического исследований ребенку был выставлен диагноз «D76 – ЮКГ» по МКБ-10.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Под нашим наблюдением в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии, филиале «Юго-Западный с клиникой аллергических болезней кожи» с 2022 г. находится пациент С. 2021 года рождения. Первое обращение в филиал было в возрасте 5 мес. с жалобами на образование на коже левой лопаточной области. Со слов родителей, мальчик вел себя беспокойно, часто просыпался, что не исключало наличие зуда в области очага. Образование резко набухало при незначительном трении и без видимых причин с образованием крупного пузыря.

Со слов матери, образование у ребенка появилось на коже в возрасте 3 мес. Лечение проводилось на основании предварительного диагноза буллезного импетиго. Применение топических антисептиков и антибиотиков вызвало резкое ухудшение кожного процесса.

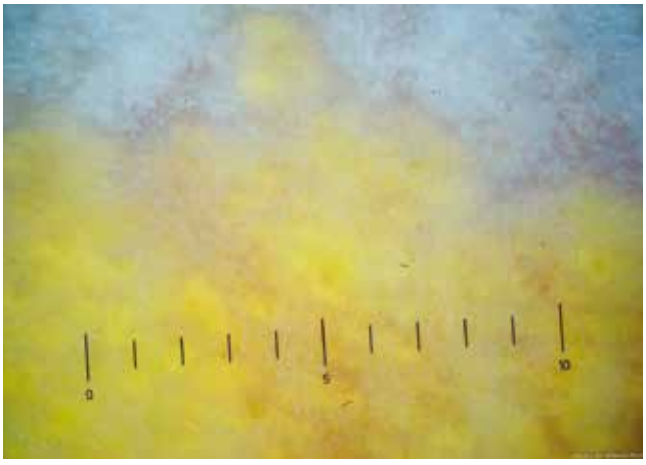
Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне фетоплацентарной недостаточности, гипоксии, железодефицитной анемии. Искусственное вскармливание с рождения. Наличие сопутствующих заболеваний, лекарственной непереносимости мать отрицает. Гиперергическая реакция на укусы двукрылых насекомых. Наследственность не отягощена.

Локальный статус. Фототип кожи II по Фитцпатрику. Патологический процесс носит хронический пролиферативный локализованный характер. Расположение очага – на границе левой лопаточной и аксиллярной областей (*рис. 5*). Представлен единичным нодулярным очагом (бляшкой) диаметром 3,5 см розового цвета, округлых очертаний, с четкими границами. При осмотре отмечалось характерное для МК усиление кожного рисунка по типу апельсиновой корки и краевая гиперпигментация

● ***Рисунок 2.*** Клинические проявления ювенильной ксантогранулемы в области передней поверхности левого бедра
● ***Figure 2.*** Clinical manifestations of juvenile xanthogranuloma

А – очаг ювенильной ксантогранулемы в области бедра; В – бляшка яркого желто-оранжевого цвета.

● ***Рисунок 3.*** Дерматоскопия очага ювенильной ксантогранулемы: симптомы заходящего солнца и облаков; нарастающая выраженность сосудистого рисунка от центра к периферии, беловатые полосы
● ***Figure 3.*** Dermoscopy of the juvenile xanthogranuloma focus focus: symptoms of setting sun and clouds; the severity of the vascular pattern increases from the center to the periphery, whitish stripes

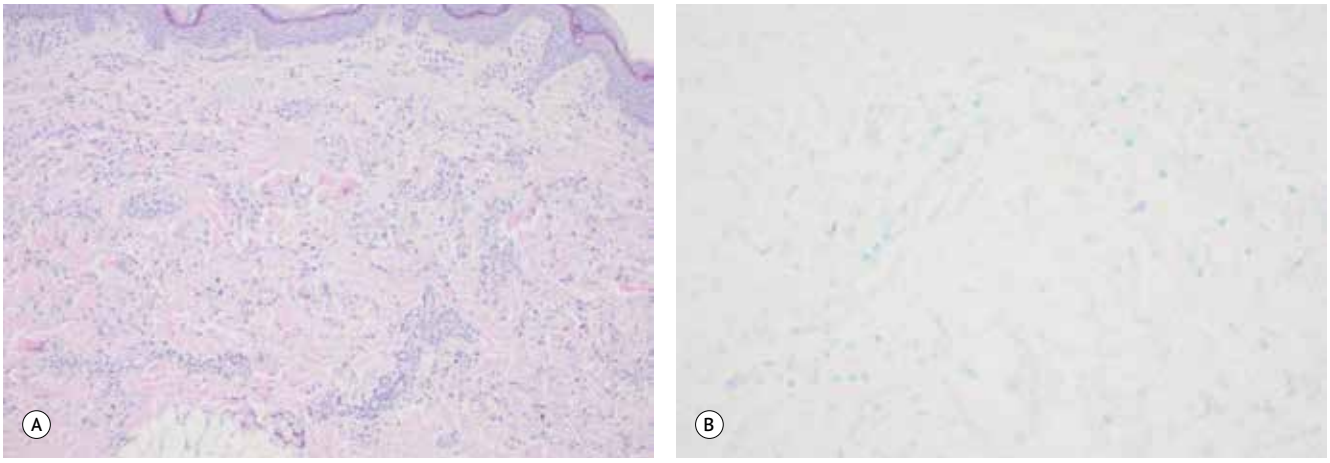


бледно-коричневого цвета. Феномен Унны – Дарье положительный – элемент при незначительном надавливании отекает и краснеет. Слизистые оболочки, волосы, ногтевые пластины на кистях и стопах не поражены. Периферические лимфатические узлы не пальпировались.

При дерматоскопическом исследовании очага был выявлен симптом радуги – постепенная смена цветов от центра к периферии от розового к интенсивно-желтому окрашиванию (*рис. 6А*). Кожный рисунок несколько усилен. В центре очага (в месте формирования пузыря) визуализируются белые бесструктурные области (признак формирующегося фиброза) с точечными и линейными сосудами (*рис. 6В*).

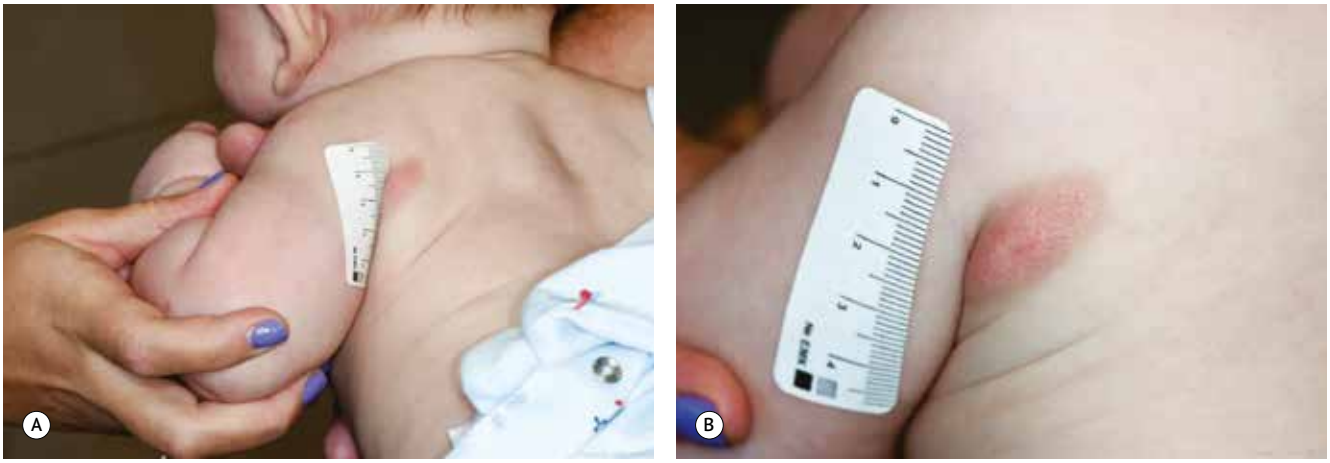
Клинический анализ крови от 03.08.2023 г.: гемоглобин 110 г/л (норма – 110–140), МСН 25,8 пг (норма – 25,0–31,0), МСНС 32,4 г/дл (норма – 32–37), тромбоциты 503,0 × 10^9/л (норма – 220–400), нейтрофилы 35,0% (норма – 28,0–48,0), лимфоциты 55,0% (норма – 37,0–60,0), моноциты 8,0% (норма – 3,0–10,0), эозинофилы 2% (норма – 1,0–5,0), СОЭ 5 мм/ч (норма – 2–10), остальные показатели в пределах нормы. Биохимические показатели: аспартатаминотрасфераза – 45 ЕД/л (норма – 0–32), остальные показатели в пределах возрастной нормы.

● ***Рисунок 4.*** Прижизненное патологоанатомическое исследование пациента И., 3 года
● ***Figure 4.*** Intravital pathological examination of patient I., 3 years old



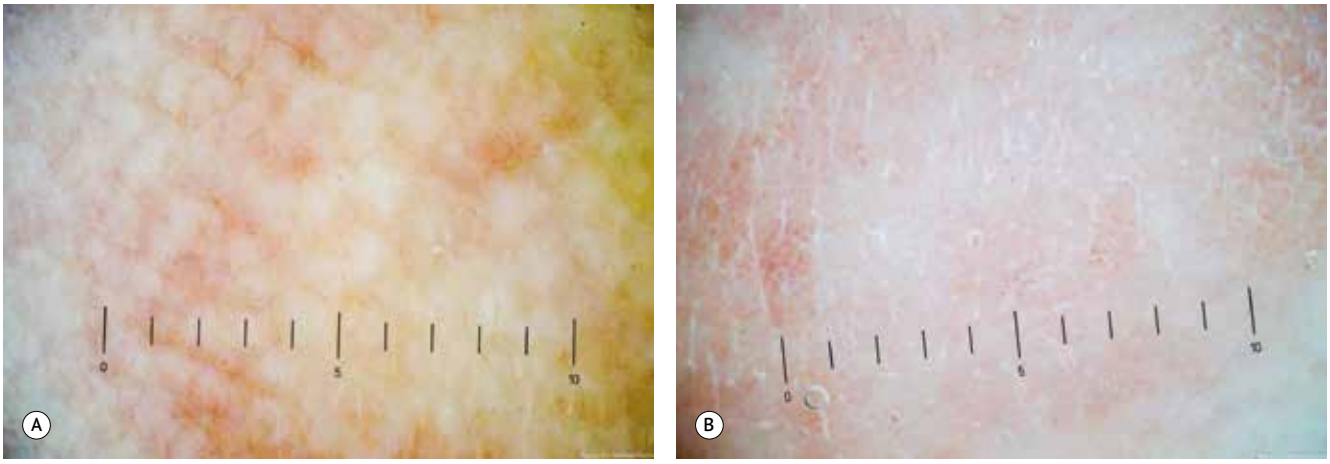
А – периваскулярная и интерстициальная макрофагальная инфильтрация с примесью пенистых макрофагов в сетчатом слое дермы; В – единичные тканевые базофилы в составе инфильтрата при дополнительной окраске толуидиновым синим.

● ***Рисунок 5.*** Клинические проявления мастоцитомы кожи
● ***Figure 5.*** Clinical manifestations of cutaneous mastocytoma



А – крупный нодулярный очаг изолированной мастоцитомы кожи; В – кожный рисунок по типу апельсиновой корки и периферическая гиперпигментация.

● ***Рисунок 6.*** Дерматоскопическая картина мастоцитомы кожи
● ***Figure 6.*** Dermatoscopic picture of cutaneous mastocytoma



A – симптом радуги; B – белые бесструктурные области, умеренный сосудистый паттерн.

Триптаза (ImmunoCAP) от 10.02.2022 г. – 11,2 мкг/л (норма – до 11,0 мкг/л), от 22.07.2023 г. – 20,5 мкг/л (норма – до 11,0 мкг/л). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 03.08.2023 г.: гепатомегалия, реактивные изменения в печени, аномалия формы желчного пузыря, увеличение объема левой почки.

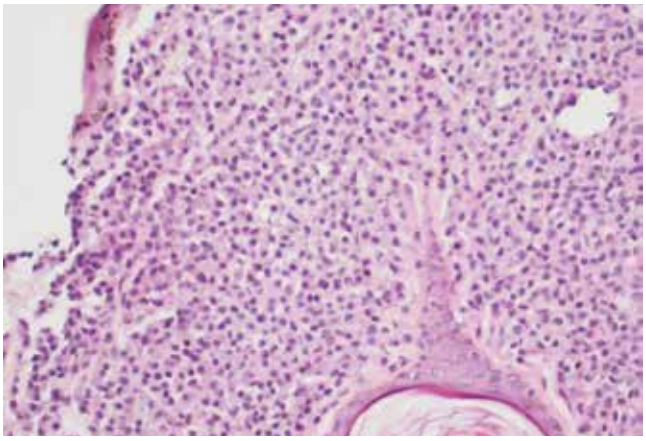
Результаты патоморфологического исследования от 17.08.2022 г. (*рис. 7*). Фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины с гиперпигментацией кератиноцитов базального слоя без признаков выпадения пигмента. Диффузная инфильтрация слоев дермы тучными клетками с небольшой примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оригинальность наших наблюдений заключается в атипичной клинической картине этих редких заболеваний. Атипизм первого описанного нами случая ЮКГ заключается в крупных размерах очага, необычном ярко-оранжевом окрашивании, локализации на нижней конечности и относительно высоком уровне сывороточной триптазы, не характерном для этой патологии. Согласно данным результатов современных исследований, нормальные значения триптазы у детей в возрасте 3 лет составляют 3,8 мкг/л, но не выше 5 мкг/л [11]. Совокупность клинических и лабораторных особенностей процесса у ребенка продиктовала необходимость в патоморфологическом исследовании для исключения диагноза кожного мастоцитоза. В современных зарубежных публикациях продемонстрированы случаи обнаружения в биоптатах из очагов МК густых инфильтратов из вакуолизированных гистиоцитов и тучных клеток, имевших крупные плеоморфные ядра с неправильным контуром [12, 13]. Накопление гистиоцитов в очагах мастоцитоза может быть обусловлено гистиоцитарным хемотаксическим фактором, продуцируемым клональными тучными клетками [13].

Специалистам следует обращать внимание на необходимость гистологического подтверждения атипичных высыпаний ЮКГ и важность офтальмологического

● ***Рисунок 7.*** Мастоцитома кожи, пациент С., 1 год 6 мес.: диффузная инфильтрация слоев дермы тучными клетками с небольшой примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×400
● ***Figure 7.*** Cutaneous mastocytoma, patient S., 1 year 6 months: diffuse infiltration of the dermis by mast cells with a small admixture of lymphocytes, fibroblasts, and histiocytes; hematoxylin-eosin staining, magnification ×400



наблюдения за этими пациентами [4]. На сегодняшний день нет исследований, демонстрирующих достоверную связь между размерами очага солитарной ЮКГ и развитием системных проявлений. Тем не менее междисциплинарное наблюдение детей с участием офтальмолога, педиатра и дерматолога должно обязательно осуществляться не менее 1 раза в год.

Клинический случай МК также имеет особенности, отличающиеся от обычного течения этой клинической формы кожного мастоцитоза. Большинство исследователей подчеркивают доброкачественность течения МК и наличие нормальных лабораторных показателей [14]. Значительный рост уровня сывороточной триптазы в динамике, ультразвуковые признаки гепатомегалии, повышение значений аспартатаминотрасферазы и тромбоцитов требует обязательного диспансерного наблюдения ребенка и проведения системной антимедиаторной и наружной противовоспалительной терапии [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МК и ЮКГ – редкие доброкачественные заболевания кожи, которые обычно дебютируют в детском возрасте. Диагностика редких заболеваний часто требует проведения сложной дифференциальной диагностики. Особенностью современного течения кожного мастоцитоза и ЮКГ является атипичная клиническая картина и высокий риск развития внекожных симптомов. Приведенные клинические случаи демонстрируют необходимость междисциплинарного наблюдения пациентов с этими заболеваниями и меняют стереотипы отношения к ним как самостоятельно и бесследно регрессирующим процессам.

Поступила / Received 24.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 24.07.2024
Принята в печать / Accepted 24.07.2024

Список литературы / References

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703–1719. https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1.
2. Касихина ЕИ, Потекаев НН, Иванова МА, Жукова ОВ, Новожилова ОЛ, Острецова МН, Оkенаева А. Клинико-эпидемиологические характеристики кожного мастоцитоза среди детского населения города Москвы. *Российский аллергологический журнал.* 2024;21(1):74–81. https://doi.org/10.36691/RJA16906.
Kasikhina EI, Potekaev NN, Ivanova MA, Zhukova OV, Novozhilova OL, Ostretsova MN, Okenaeva A. Clinical and epidemiological features of cutaneous mastocytosis among the pediatric population of Moscow. *Russian Journal of Allergy.* 2024;21(1):74–81. (In Russ.) https://doi.org/10.36691/RJA16906.
3. Höck M, Zelger B, Schweigmann G, Brunner B, Zelger B, Kropshofer G, Kiechl-Kohlendorfer U. The various clinical spectra of juvenile xanthogranuloma: imaging for two case reports and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):128. https://doi.org/10.1186/s12887-019-1490-y.
4. Яровой АА, Голубева ОВ, Клеянкина СС, Янченко ТВ. Ювенильная ксантогранулема органа зрения. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(1):89–96. https://doi.org/10.17116/oftalma2018134189-96.
Yarovoy AA, Golubeva OV, Kleyankina SS, Yanchenko TV. Juvenile xanthogranuloma of the eye. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2018;134(1):89–96. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/oftalma2018134189-96.
5. Janssen D, Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the kiel pediatric tumor registry. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):21–28. https://doi.org/10.1097/01.pas.0000147395.01229.06.
6. Hernández-San Martín MJ, Vargas-Mora P, Aranibar L. Juvenile Xanthogranuloma: An Entity With a Wide Clinical Spectrum. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111(9):725–733. https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.07.004.
7. Потекаев НН, Касихина ЕИ, Кочетков МА, Жукова ОВ, Острецова МН, Медникова МА. Дерматоскопия в диагностике кожного мастоцитоза у детей. *Клиническая дерматология и венерология.* 2023;22(1):75–82. https://doi.org/10.17116/klinderma20232201175.
Potekaev NN, Kasikhina EI, Kochetkov MA, Zhukova OV, Ostretsova MN, Mednikova MA. Dermatoscopy for the cutaneous mastocytosis diagnosis in children. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2023;22(1):75–82. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma20232201175.
8. Sławińska M, Kaszuba A, Lange M, Nowicki RJ, Sobjanek M, Errichetti E. Dermoscopic Features of Different Forms of Cutaneous Mastocytosis: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(16):4649. https://doi.org/10.3390/jcm11164649.
9. Xu J, Ma L. Dermoscopic Patterns in Juvenile Xanthogranuloma Based on the Histological Classification. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:618946. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.618946.
10. Sandell RF, Carter JM, Folpe AL. Solitary (juvenile) xanthogranuloma: a comprehensive immunohistochemical study emphasizing recently developed markers of histiocytic lineage. *Hum Pathol.* 2015;46(9):1390–1397. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.05.025.
11. Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F, Baghestanian M, Schwartz LB, Kundi M et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(5):1097–1105. https://doi.org/10.1080/10428190290021470.
12. Tran DT, Jokinen CH, Argenyi ZB. Histiocyte-rich pleomorphic mastocytoma: an uncommon variant mimicking juvenile xanthogranuloma and Langerhans cell histiocytosis. *J Cutan Pathol.* 2009;36(11):1215–1220. https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01257.x.
13. Ishida M, Iwai M, Kagotani A, Iwamoto N, Okabe H. Cutaneous mastocytosis with abundant eosinophilic infiltration: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(5):2695–2697. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069928/.
14. Brockow K, Bent RK, Schneider S, Spies S, Kranen K, Hindelang B et al. Challenges in the Diagnosis of Cutaneous Mastocytosis. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(2):161. https://doi.org/10.3390/diagnostics14020161.
15. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy.* 2012;67(6):813–821. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x.

Вклад авторов:

Написание текста – **Е.И. Касихина, К.И. Бузина**
Сбор и обработка материала – **Е.И. Касихина, К.И. Бузина**
Обзор литературы – **Е.И. Касихина, К.И. Бузина**
Анализ материала – **Е.И. Касихина, К.И. Бузина**
Редактирование – **Н.Н. Потекаев, Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, М.А. Кочетков, О.Р. Катунина, В.Н. Гребенюк**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.Н. Потекаев, Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, М.А. Кочетков, О.Р. Катунина, В.Н. Гребенюк**

Contribution of authors:

Text development – **Elena I. Kasikhina, Kristina I. Buzina**
Collection and processing of material – **Elena I. Kasikhina, Kristina I. Buzina**
Literature review – **Elena I. Kasikhina, Kristina I. Buzina**
Material analysis – **Elena I. Kasikhina, Kristina I. Buzina**
Editing – **Nikolay N. Potekaev, Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Mikhail A. Kochetkov, Oksana R. Katunina, Vladislav N. Grebenyuk**
Approval of the final version of the article – **Nikolay N. Potekaev, Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Mikhail A. Kochetkov, Oksana R. Katunina, Vladislav N. Grebenyuk**

Согласие пациентов на публикацию: законные представители пациентов подписали информированное согласие на публикацию данных.

Basic patient privacy consent: patients' legal representatives signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-9578-5490; klinderma@mail.ru

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; https://orcid.org/0000-0002-0767-8821; kasprof@bk.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; https://orcid.org/0000-0003-3386-1467; ostretsova-mn@rudn.ru

Гребенюк Владислав Николаевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; https://orcid.org/0000-0001-5488-1497; oranta28@mail.ru

Кочетков Михаил Анатольевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; https://orcid.org/0000-0002-5788-4666; doctor_kochetkov@mail.ru

Катунина Оксана Рахимовна, д.м.н., врач-патологоанатом, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-4773-2842; katunina9@gmail.com

Бузина Кристина Игоревна, ординатор кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; Ki.buzina@gmail.com

Information about the authors:

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor, Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9578-5490; klinderma@mail.ru

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatovenerologist, Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0767-8821; kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3386-1467; ostretsova-mn@rudn.ru

Vladislav N. Grebenyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5488-1497; oranta28@mail.ru

Mikhail A. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5788-4666; doctor_kochetkov@mail.ru

Oksana R. Katunina, Dr. Sci. (Med.), Pathologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4773-2842; katunina9@gmail.com

Kristina I. Buzina, Resident at the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Ki.buzina@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-320

Оригинальная статья / Original article

Сравнительный анализ качества жизни, связанного с тревогой и депрессией, при гнездной алопеции, атопическом дерматите и при сочетании этих заболеваний

Г.П. Терещенко[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-9643-0440, gala_ter@mail.ru
А.Г. Гаджигороева[1], https://orcid.org/0000-0003-0489-0576, aida2010@mail.ru
Ю.Ю. Романова[1], https://orcid.org/0000-0001-6071-5145, romanova.u@mosderm.ru
Н.Н. Потекаев[1,3], https://orcid.org/0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru

[1] Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Гнездная алопеция (ГА) и атопический дерматит (АтД) связаны со значительным психосоциальным бременем, что определяет важность оценки качества жизни (КЖ), поскольку негативные последствия могут вызвать серьезные психологические нарушения и препятствовать успешному лечению.

Цель. Провести сравнительный анализ показателей КЖ, тревоги и депрессии у пациентов с ГА, АтД и их сочетанием с учетом тяжести заболеваний.

Материалы и методы. В исследование вошел 91 пациент обоих полов (18–52 лет). Все пациенты были распределены на 3 группы: группа 1 – 23/91 (25%) пациента с ГА, группа 2 – 25/91 (28%) пациентов с АтД, группа 3 – пациенты с обоими заболеваниями (43/91 – 47%). В каждой группе выделены подгруппы с учетом тяжести дерматозов. Использовались опросники ДИКЖ (Дерматологический индекс качества жизни), «Скиндекс-29» и HADS. Для сравнения средних значений количественных данных (M ± n) использовался U-критерий Манна – Уитни ($p < 0,05$).

Результаты. В группе 1, согласно ДИКЖ, КЖ было умеренно снижено (6,5 ± 0,67 балла); общий балл «Скиндекс-29» – 23,55 ± 2,46 (слабое влияние), с наибольшим значением в разделе эмоции. В группе 2 ДИКЖ составил 12,5 ± 1,51 балла, общий балл Скиндекс-29 – 48,41 ± 3,76; в группе 3 ДИКЖ – 11,5 ± 0,58 балла, Скиндекс-29 – 50,47 ± 2,14 балла. Эти значения соответствовали очень сильному влиянию на КЖ, увеличиваясь при тяжелом течении заболеваний. Наблюдалась достоверная разница в значениях ДИКЖ и доменов «Скиндекс-29» между 1-й и 2-й и между 1-й и 3-й группами. Средние показатели HADS во всех группах оказались в целом сопоставимы и соотносились с тяжестью ГА и АтД.

Выводы. В сравнении с ГА, АтД значительнее влияет на КЖ, охватывая все аспекты социального здоровья. ГА воздействует преимущественно на эмоциональную сферу. Наличие обоих заболеваний ухудшает КЖ так же, как и АтД, особенно в аспектах «эмоции» и «функции».

Ключевые слова: гнездная алопеция, атопический дерматит, качество жизни, ДИКЖ, Скиндекс-29, тревога, депрессия

Для цитирования: Терещенко ГП, Гаджигороева АГ, Романова ЮЮ, Потекаев НН. Сравнительный анализ качества жизни, связанного с тревогой и депрессией, при гнездной алопеции, атопическом дерматите и при сочетании этих заболеваний. *Медицинский совет*. 2024;18(14):46–56. https://doi.org/10.21518/ms2024-320.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of Health-Related Quality of Life, anxiety and depression in patients with alopecia areata, atopic dermatitis and with association of these diseases

Galina P. Tereshchenko[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-9643-0440, gala_ter@mail.ru
Aida G. Gadzhigoroeva[1], https://orcid.org/0000-0003-0489-0576, aida2010@mail.ru
Yulia Yu. Romanova[1], https://orcid.org/0000-0001-6071-5145, romanova.u@mosderm.ru
Nikolay N. Potekaev[1,3], https://orcid.org/0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru

[1] Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

[2] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

[3] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

© Терещенко ГП, Гаджигороева АГ, Романова ЮЮ, Потекаев НН, 2024

Abstract
Introduction. Alopecia areata (AA) and atopic dermatitis (AtD) are associated with significant psychosocial burden, emphasizing the importance of quality of life (QoL) assessment due to potential psychological distress and treatment hindrance.
Aim. To conduct a comparative analysis of QoL, anxiety and depression in patients with AA, AtD and their combination, according to diseases severity.
Materials and methods. The study included 91 patients of both sexes (18–52 years old). All patients were divided into 3 groups: group 1 – 25% patients with AA, group 2 – 28% with AtD, group 3 – 47% patients with both diseases; the groups were subdivided by dermatoses severity. The DLQI, Skindex-29 and HADS questionnaires were used. Mann-Whitney U-test was conducted to compare the mean values of quantitative data ($M \pm n$) ($p < 0.05$).
Results. Group 1 had moderately decreased QoL according to DLQI (6.5 ± 0.67); total Skindex-29 score was 23.55 ± 2.46 (low impact) with the highest value in the emotion domain. In group 2 DLQI score was 12.5 ± 1.51, total Skindex-29 score was 48.41 ± 3.76; in group 3 DLQI was 11.5 ± 0.58, Skindex-29 – 50.46 ± 2.14. These values corresponded to very negative impact on QoL, increasing with diseases severity. There was a reliable difference in DLQI and Skindex-29 values between groups 1 and 2 and groups 1 and 3. Mean HADS scores in all groups were generally comparable and correlated with AtD and AA severity.
Conclusion. Compared to AA, AtD has a greater impact on QoL, involving all areas of social health; AA predominantly affects emotional sphere. The presence of both diseases worsens QoL as well as AtD alone, especially in aspects "emotions" and "functions".

Keywords: alopecia areata, atopic dermatitis, quality of life, DLQI, Skindex-29, anxiety, depression

For citation: Tereshchenko GP, Gadzhigoroeva AG, Romanova YuYu, Potekaev NN. Comparative analysis of Health-Related Quality of Life, anxiety and depression in patients with alopecia areata, atopic dermatitis and with association of these diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):46–56. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-320.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время изучению качества жизни, ассоциированного со здоровьем (КЖ) при дерматологических заболеваниях, уделяется большое внимание, поскольку объективная степень тяжести дерматозов не всегда коррелирует с уровнем влияния на физическое и эмоциональное благополучие пациентов. Это может привести к несвоевременному выявлению серьезных психологических нарушений, выраженному воздействию психосоматических аспектов на течение заболеваний, а также негативно сказываться на установлении доверительных отношений в системе «врач – пациент» и приверженности пациентов к терапии, что в итоге будет отрицательно влиять на результаты лечения.

Для оценки здоровья и КЖ у пациентов с кожными заболеваниями предложено большое количество инструментов, которые в целом можно разделить на общие, общие дерматологические и специфические. К общим относят опросник о состоянии здоровья SF-36, госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), анкету общего здоровья (General Health Questionnaire), Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile) и др. Эти методы измерения, как правило, включают обобщенные психометрические параметры за рамками клинического контекста, позволяющие применять их к различным патологическим состояниям, сравнивая уровень КЖ и показатели тревоги и депрессии в популяционных группах между различными заболеваниями [1]. Среди наиболее широко применяемых опросников в дерматологии выделяют дерматологический индекс качества жизни ДИКЖ (DLQI) и инструмент оценки КЖ больных с кожными болезнями «Скиндекс» (Skindex). ДИКЖ можно встретить практически во всех исследованиях; анкета валидирована на нескольких языках, включает небольшое количество вопросов, затрагивающих симптомы, повседневную деятельность, досуг, работу или учебу, личные отношения и побочные эффекты лечения, характеризуется простотой интерпретации и не требует много времени для заполнения. Инструмент «Скиндекс» считается высокочувствительным методом оценки КЖ, позволяющим провести оценку по основным аспектам влияния заболевания – эмоции, физические симптомы и функции; он используется в нескольких вариантах, среди которых чаще всего применяется «Скиндекс-29» и его сокращенные версии «Скиндекс-16» и «Скиндекс-17», касающиеся двух сфер – психосоциальной и симптоматической [2]. Специфические методы измерения КЖ при конкретном заболевании учитывают характерные проявления болезни и считаются более чувствительными, однако их применение затруднительно в случаях сравнения КЖ при разных патологиях или с контрольными группами. Для более высокого контроля психосоциального обследования и подробной детализации показателей большинство специалистов рекомендуют использовать несколько хорошо проверенных инструментов, максимально отражающих все аспекты КЖ.

Гнездная алопеция (ГА) представляет собой хроническое заболевание, возникающее в результате аутоиммунного повреждения волосяных фолликулов, которое приводит к полному или частичному выпадению волос на голове и туловище. При ГА патологический процесс носит органоспецифический характер с вовлечением волосяных фолликулов и в некоторых случаях ногтевых пластин, не вызывая явных физических симптомов и функциональных нарушений, таких как боль, зуд, жжение и др., однако это заболевание оказывает выраженное негативное влияние на КЖ и психическое здоровье. Нарушение КЖ было выявлено более чем у 75% пациентов с ГА, у трети из которых показатели были расценены как тяжелые [3, 4]. В исследованиях,

сравнивающих КЖ людей с ГА и другими кожными заболеваниями, представлены неоднозначные результаты. Так, многие авторы указывают на то, что при ГА КЖ снижено так же, как при некоторых других дерматозах, таких как псориаз, хроническая крапивница, витилиго [5–7]. В других исследованиях сообщается, что симптомы тревоги чаще наблюдаются при ГА, чем, например, при новообразованиях кожи и андрогенетической алопеции, но меньше, чем при псориазе, акне и атопическом дерматите (АтД) [5, 8].

Значительное бремя ГА для психического здоровья подтверждают данные о высокой распространенности среди пациентов депрессивных и тревожных расстройств, признаков социальной изоляции, низкой самооценки, суицидальных мыслей, атак гнева и других эмоциональных расстройств, а также повышенной частоте применения антидепрессантов и госпитализаций в психиатрические учреждения в сравнении с контрольными группами такого же пола и возраста [9–11]. Распространенность психических заболеваний в течение жизни среди пациентов с ГА составляет 66–74%, при этом депрессия и генерализованное тревожное расстройство составляют 38–39% и 39–62% соответственно [12]. У пациентов с ГА наблюдается ухудшение КЖ во многих областях, таких как психическое здоровье, личность, поведение, эмоции и социальное функционирование. Более высокий уровень тревоги и депрессии, социальная дезадаптация и другие показатели, связанные с нарушением КЖ, наблюдаются по мере увеличения тяжести ГА, которая соответствует площади потери волос [13]. В то же время в ряде исследований указывается, что наибольшую психоэмоциональную нагрузку испытывают пациенты с индексом тяжести SALT 21–49%, что может быть связано с определенной адаптацией и принятием своего состояния у пациентов с полной потерей волос, а также с некоторыми дополнительными сложностями, которые испытывают люди с локальной формой алопеции, например трудностями маскировки [14–16]. Как для мужчин, так и для женщин более значительное влияние заболевания на качество жизни наблюдается при частых рецидивах и выпадении волос в области бровей и ресниц [17, 18]. Психоэмоциональные нарушения при ГА возникают не только у самих пациентов, но и у членов их семей, при этом среди родителей показатели КЖ снижены иногда даже больше, чем у самих пациентов с ГА детского возраста [19–21]. Значительная эмоциональная и психологическая нагрузка при ГА также влияет на трудовую активность: так, среди пациентов с ГА средняя потеря производительности труда и нарушение активности составили 12,2% и 13,3% соответственно, что связано, прежде всего, с ухудшением эмоциональных симптомов, вызванных их заболеванием [22]. Более половины детей школьного возраста с ГА имеют проблемы с учебой, связанные с плохой успеваемостью и частыми пропусками занятий из-за стеснения, стигматизации и насмешек со стороны сверстников [23]. Кроме этого, как показывают опросы, для многих пациентов ГА не только влияет на область функционирования, но и меняет планы в отношении образования, выбора работы и карьеры [24]. Нельзя не упомянуть о значительных финансовых затратах самих пациентов на лечение и методы маскировки, а также ресурсов здравоохранения в связи с многочисленными визитами к врачам [25, 26]. По мнению как пациентов, так и специалистов, занимающихся лечением ГА, несмотря на расширение в обществе представления о ГА как о заболевании, в настоящее время этой проблеме по-прежнему уделяется недостаточно внимания для осведомленности общественности о бремени болезни и оказания специализированной психологической помощи [27].

К заболеваниям, которые ассоциированы с ГА и рассматриваются как коморбидные, относят болезни атопического круга, среди которых выделяют АтД [28–30]. АтД – это распространенное иммуноопосредованное заболевание со сложным многокомпонентным патогенезом, которое характеризуется хроническим рецидивирующим течением и проявляется специфическими кожными высыпаниям и выраженным зудом. АтД справедливо относят к социально значимым заболеваниям, применяя понятие «бремя АтД», которое включает комплекс факторов, негативно влияющих на трудовую продуктивность, повседневную активность и социальное функционирование: интенсивный зуд, нарушения сна, повышенная тревожность и депрессивные расстройства, частые осложнения и ассоциация с другими заболеваниями аллергического и неаллергического профиля [31, 32]. Хронические проявления заболевания и необходимость проведения длительных и регулярных лечебных мероприятий оказывают значительное влияние на КЖ пациентов и членов их семей. При опросах большинство пациентов, страдающих АтД, считают наиболее обременительными симптомами зуд, сухость, стянутость кожи, покраснения, болезненность, повышенную чувствительность кожи и нарушения сна [30]. Зуд, являясь основным источником дискомфорта, приводит к затруднениям с засыпанием, склонности к частым пробуждениям, снижению трудовой продуктивности, нарушениям в эмоциональной и поведенческой областях. У детей с АтД часто наблюдаются расстройства психического и психологического развития [33, 34]. Проблемы со сном, возникающие у пациентов с АтД, ассоциированы с такими неблагоприятными состояниями, как частые головные боли, задержка в росте и развитии детей, синдром дефицита внимания/гиперактивности и даже повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [35–38]. Локализация поражений кожи на видимых участках тела (в области лица, шеи, рук) является еще одним значимым фактором в отношении негативного влияния АтД на КЖ, создавая дополнительные психологические проблемы и способствуя стигматизации. По данным специальных тестирований, у таких больных преобладают признаки депрессивного, тревожно-депрессивного и неврастенического синдромов. Психические нарушения относят к одним из самых распространенных и значимых коморбидных состояний при АтД, имеющих прямую корреляцию со степенью тяжести дерматоза [39]. По результатам систематических обзоров, среди пациентов с АтД депрессивные расстройства наблюдаются практически у каждого пятого больного; также была отмечена повышенная частота применения пациентами антидепрессантов (29,3% против

20,3% в контрольной группе) и значительное преобладание суицидальных мыслей и наклонностей (12,2% среди пациентов с АтД против 6,4% в группе без АтД) [40, 41]. Установлено, что у детей влияние АтД на КЖ существенно более выражено, чем при других кожных заболеваниях, таких как псориаз, хроническая крапивница, акне, алопеция, при этом параметры КЖ соответствуют уровню при других серьезных хронических заболеваниях (эпилепсия, сахарный диабет, астма и др.), лишь немного уступая показателям при детском церебральном параличе [42].

Таким образом, ГА и АтД представляют собой распространенные кожные заболевания, которые оказывают выраженное негативное влияние на КЖ и связаны со значительным уровнем психических нарушений. При сочетании ГА и АтД у пациентов могут наблюдаться более серьезные последствия для их КЖ. Сравнительный анализ таких аспектов, как психологическое состояние, влияние на социальное взаимодействие, степень удовлетворенности лечением у пациентов с сочетанными заболеваниями ГА и АтД и у пациентов, страдающих только одним заболеванием, позволит более детально провести оценку КЖ и выявить характерные особенности. Понимание психосоциальной нагрузки, своевременное выявление, оценка психологических проблем при этих заболеваниях, а также комплексный подход, включающий необходимые психотерапевтические мероприятия, будут иметь значительное положительное влияние на результаты лечения.

Цель исследования – сделать сравнительный анализ показателей КЖ, тревоги и депрессии у пациентов с ГА, АтД и при сочетании этих заболеваний с учетом тяжести клинических проявлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное когортное сравнительное неконтролируемое исследование на базе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы. Сбор и анализ полученных данных проводился с октября 2023 г. по апрель 2024 г.

В исследование включены 91 пациент, 41 (45%) мужчина и 50 (55%) женщин, в возрасте от 18 до 52 лет (средний возраст 32 ± 0,73 года), с диагнозами «Атопический дерматит» и «Гнездная алопеция» (коды МКБ-10: L20.8, L 63.0; 63.1; L 63.2; 63.8), имеющих активные проявления заболеваний. У всех пациентов оценивалась тяжесть кожных заболеваний согласно общепринятым индексам: SALT (%) – для ГА и SCORAD (балл) – для АтД. Критериями распределения пациентов в подгруппы по тяжести заболевания являлись: для ГА показатель SALT более 50%, что расценивалось как тяжелое течение, SALT менее 50% – легкая или среднетяжелая степень; для АтД значение SCORAD менее 50 баллов – легкое/среднетяжелое течение, более 50 баллов – тяжелое течение. Для оценки показателей КЖ, уровня тревоги и депрессии проводилось анкетирование с применением русскоязычных версий психометрических опросников ДИКЖ (DLQI), «Скиндекс-29» (Skindex-29) и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Ответы на вопросы анкеты ДИКЖ оценивались по четырехбалльной шкале: 0 – совсем нет, 1 – незначительно, 2 – сильно, 3 – очень сильно. Индекс рассчитывался путем суммирования баллов по каждому вопросу; полученные результаты интерпретировались согласно шкале: от 0 до 1 балла – кожное заболевание не влияет на жизнь пациента; от 2 до 5 баллов – незначительно влияет; от 6 до 10 баллов – умеренно влияет; 11–20 баллов – очень сильно влияет; 21–30 баллов – чрезвычайно сильно влияет [1, 43].

Опросник «Скиндекс-29», состоящий из 29 вопросов, категоризирован на три раздела: раздел «симптомы», включающий 7 вопросов, раздел «эмоции» – 10 вопросов и раздел «функции» – 12 вопросов. Ответы на вопросы оценивались по пятибалльной шкале, представленной следующими цифровыми значениями: 0 – никогда, 25 – редко, 50 – иногда, 75 – часто, 100 – всегда; оценка проводилась по среднему баллу в каждом домене и по общему среднему значению. Интерпретация значений «Скиндекс-29» представлена в *табл. 1* [44, 45].

Оценка тревоги и депрессии проводилась с использованием инструмента HADS, содержащего по 7 вопросов в каждом разделе HADS-A – «тревога» и HADS-D – «депрессия», проводилась по общепринятым критериям: рассчитывалось суммарное количество баллов по каждому разделу; результаты интерпретировались как 0–7 баллов – нет тревоги/депрессии, 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия [1, 46].

Все опросники заполнялись пациентами самостоятельно, добровольно, после подписания информированного согласия.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10 и Microsoft Excel (2016). Для количественных переменных были рассчитаны следующие характеристики: среднее значение (M) и ошибка среднего значения (n), которую графически представляли в виде доверительных интервалов (95% ДИ). Количественные переменные были проверены на нормальное распределение с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью параметрических и непараметрических критериев. Для непараметрических сравнений использовали U-критерий Манна – Уитни с выбранным критическим уровнем значимости 5% ($p < 0,05$).

Таблица 1. Интерпретация опросника «Скиндекс-29»
Table 1. Interpretation of the Skindex-29

Градация степени влияния заболевания на КЖ	Значение баллов			
	Эмоции	Функции	Симптомы	Общий балл
Слабая	0–23,9	0–20,9	0–38,9	0–24,9
Умеренная	24–34,9	21–31,9	39–41,9	25–31,9
Тяжелая	35–38,9	32–36,9	42–51,9	32–43,9
Очень тяжелая	≥39	≥37	≥52	≥44

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были распределены на три группы в зависимости от имеющегося заболевания: группа 1 – 23/91 (25%) пациента с ГА, группа 2 – 25/91 (28%) пациентов с АтД, группа 3 – 43/91 (47%) пациента, имеющих ГА и АтД. В структуре пациентов каждой группы выделены подгруппы согласно выбранным критериям тяжести дерматозов: показатели SALT и SCORAD больше или меньше 50%/баллов (тяжелое или легкое/среднетяжелое течение). Клинико-демографическая характеристика пациентов всех групп представлена в *табл. 2*.

В группе 1 средний индекс тяжести ГА SALT был равен 63,3 ± 7,27%, в группе 2 средний индекс тяжести АтД SCORAD – 46,95 ± 5,10 балла, в группе 3 (пациенты с ГА и АтД) SALT – 58 ± 5,59%, SCORAD – 39,85 ± 3,34 балла.

В группе 1 (у пациентов только с ГА) средний показатель ДИКЖ соответствовал умеренному влиянию заболевания на КЖ (6,5 ± 0,67 балла); средний общий балл «Скиндекс-29» был в пределах значений, соответствующих слабому влиянию заболевания на КЖ (23,55 ± 2,46), однако наибольший показатель отмечался в разделе эмоции (31,5 ± 3,44).

В группе 2 (пациенты с только с АтД) и группе 3 (пациенты с ГА и АтД) средние значения ДИКЖ соответствовали очень сильному влиянию заболевания/заболеваний на КЖ: 12,5 ± 1,51 и 11,5 ± 0,58 балла соответственно; средний общий балл «Скиндекс-29» в группе 2 был 48,41 ± 3,76 балла, в группе 3 – 50,465 ± 2,14 балла. Эти показатели характеризовали влияние заболеваний на КЖ как «очень тяжелое».

Наблюдалась статистически достоверная разница в средних значениях ДИКЖ и «Скиндекс-29» (домены «эмоции», «функции», «симптомы» и «общий балл») между 1-й и 2-й группами и между 1-й и 3-й группами ($p < 0,05\%$). При этом различий между 2-й и 3-й группами по всем разделам практически не отмечалось.

В соответствии с полученными результатами клинически/субклинически выраженные тревога и/или депрессия (HADS > 7 баллов) в группе 1 (только с ГА) установлены у 7/23 (30%) пациентов. В группе 2 среди пациентов только с АтД количество больных с клиническими/субклиническими признаками тревоги и/или депрессии составило 12/25 (48%) человек. В 3-й группе у пациентов с сочетанными заболеваниями ГА и АтД значения HADS-A и/или HADS-D более 7 отмечены у 29/43 (67%) больных, из них у 7/29 человек (24%) субдепрессия (HADS-D 8–10 баллов) сочеталась с клинически/субклинически выраженными тревожными расстройствами. При этом средние значения доменов HADS-A и HADS-D («тревога» и «депрессия») во всех группах показали 7 и менее баллов (отсутствие тревоги и депрессии).

Средние показатели КЖ, согласно ДИКЖ и «Скиндекс-29», тревоги и депрессии (HADS-A и HADS-D) в группах пациентов представлены на *рис. 1*. Отсутствие интерполяции между графически представленными 95% ДИ в виде отрезков означает наличие статистически достоверных различий между группами. Достоверность различий во всех случаях была подтверждена с помощью U-критерия Манна – Уитни.

При анализе показателей КЖ с учетом тяжести заболеваний было отмечено, что все средние количественные показатели ДИКЖ и «Скиндекс-29» в группе 2 (пациенты с АтД) и в группе 3 (пациенты с ГА и АтД) соответствовали значительной и очень значительной степени влияния, увеличиваясь пропорционально тяжести клинических симптомов (*рис. 2*). У пациентов 1-й группы с ГА очень сильное влияние на КЖ, согласно ДИКЖ, было в подгруппе с SALT > 50% (11 ± 1,40 балла). Наибольший показатель ДИКЖ из всех подгрупп наблюдался у пациентов 2-й группы с тяжелым течением АтД (SCORAD > 50) – 18 ± 1,96 балла.

В разделе «Скиндекс-29» «эмоции» наблюдалась крайне высокая степень влияния на КЖ (> 39 баллов) у пациентов всех трех групп, включая легкие/среднетяжелые и тяжелые формы заболеваний.

В разделе «функции» значение более 37 баллов выявлено у всех пациентов с АтД (SCORAD больше или меньше 50 баллов), а также у пациентов 3-й группы, имеющих одно или оба заболеваний с тяжелым течением.

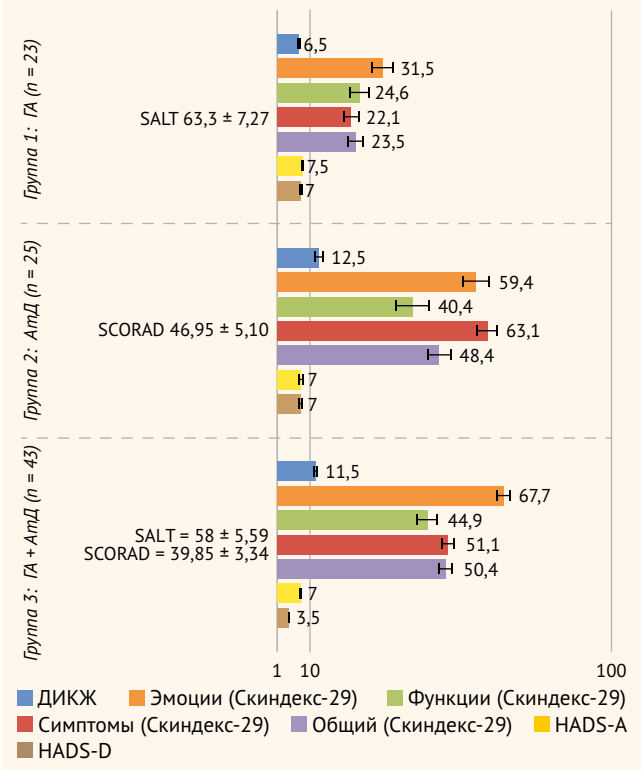
В разделах «Скиндекс-29» «симптомы» и «общий балл» у пациентов 2-й и 3-й групп (с АтД и с сочетанными

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов
Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients

Группы пациентов, (n = 91)		Пол		Средний возраст (M ± n)	
		M, n = 41 (45%)	Ж, n = 50 (55%)		
Группа 1 – пациенты с ГА, (n = 23)	SALT<50% (n = 13)	5 (38%)	8 (62%)	23,5 ± 2,55	21,5 ± 1,65
	SALT > 50% (n = 10)	6 (60%)	4 (40%)	22,5 ± 1,73	
Группа 2 – пациенты с АтД, (n = 25)	SCORAD<50 баллов (n = 13)	6 (46%)	7 (54%)	23 ± 2,37	33 ± 1,51
	SCORAD > 50 баллов (n = 12)	4 (33%)	8 (67%)	37,5 ± 1,95	
Группа 3 – пациенты с ГА и АтД, (n = 43)	SALT<50% SCORAD<50 баллов (n = 12)	5 (42%)	7 (58%)	26 ± 1,10	34,5 ± 0,86
	SALT > 50% SCORAD<50 баллов (n = 11)	3 (33%)	8 (67%)	31,5 ± 2,40	
	SALT<50% SCORAD > 50 баллов (n = 10)	5 (50%)	5 (50%)	24,5 ± 1,44	
	SALT > 50% SCORAD > 50 баллов (n = 10)	7 (70%)	3 (30%)	31,5 ± 1,97	

● ***Рисунок 1.*** Средние показатели качества жизни (ДИКЖ, «Скиндекс-29»), тревоги и депрессии (HADS-A и HADS-D) в группах пациентов

● ***Figure 1.*** Mean scores of QoL (DLQI, Skindex-29), anxiety and depression (HADS-A and HADS-D) in the patient groups



ГА – гнездная алопеция; АтД – атопический дерматит; ДИКЖ – Дерматологический индекс качества жизни.

заболеваниями) средние значения соответствовали тяжелому и очень тяжелому влиянию на КЖ независимо от степени клинических проявлений.

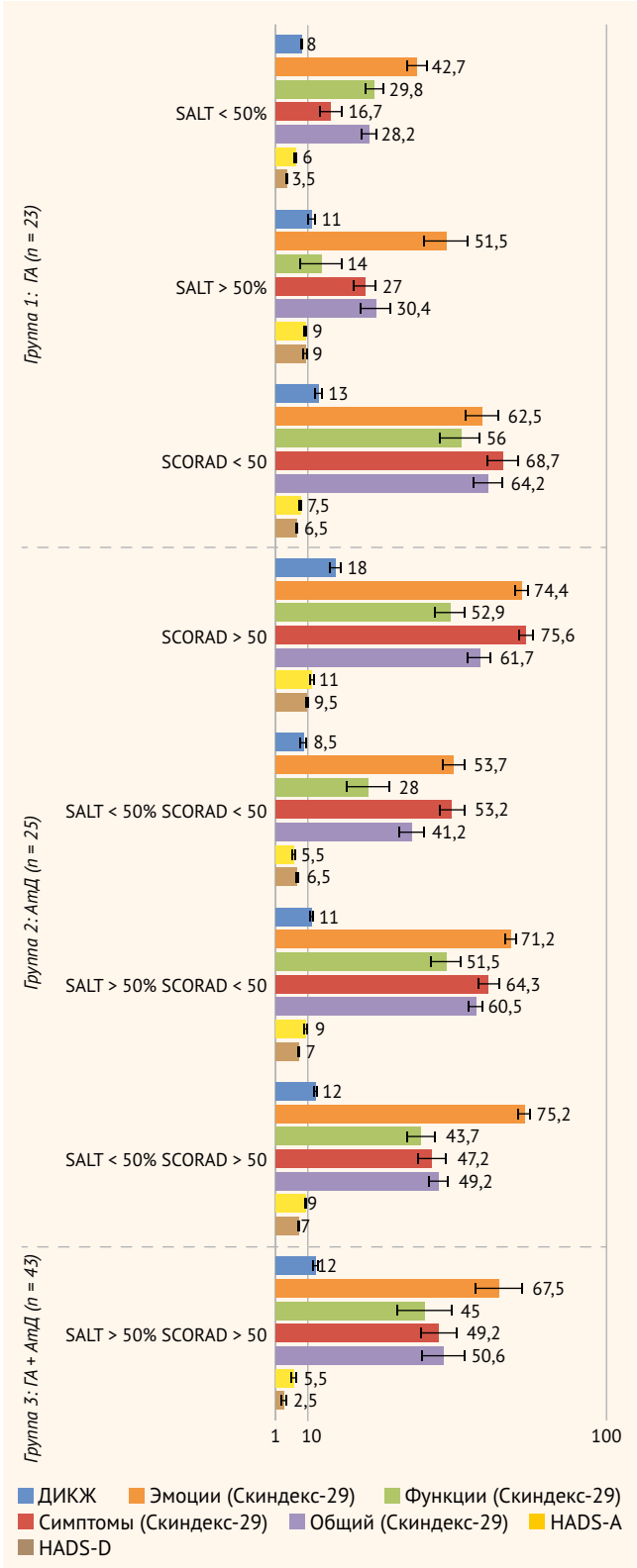
У пациентов с тяжелым АтД (SCORAD > 50) HADS-A составил 11 ± 0,84 балла, что соответствует клинически выраженной тревоге. Субклинически выраженная тревога наблюдалась у пациентов с тяжелыми формами ГА (9 ± 0,57 балла) и в 3-й группе у пациентов с тяжелым течением одного из заболеваний (подгруппа с SALT > 50% SCORAD < 50 – 9 ± 0,73 балла и подгруппа с SALT < 50% SCORAD > 50 – 9 ± 0,42 балла). Измерения HADS-D показали субклинически выраженную депрессию у пациентов с распространенной ГА (1-я группа, SALT > 50%) – 9,5 ± 0,61 балла и у пациентов с тяжелым АтД (2-я группа, SCORAD > 50 баллов) – 9,5 ± 0,61 балла. Домен HADS-D был значительно ниже у пациентов из 3-й группы в подгруппе с тяжелым течением ГА и АтД (SALT > 50%, SCORAD > 50 баллов) – 2,5 ± 0,92 балла, что не соотносилось с объективными клиническими данными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о результатах оценки КЖ у пациентов с ГА характеризуются неоднородностью и высокой гетерогенностью, что связано с применением различных инструментов, в разной степени учитывающих такие критерии, как возраст, пол, социальный статус, тяжесть заболевания

● ***Рисунок 2.*** Средние значения индексов ДИКЖ, «Скиндекс-29», HADS-A и HADS-D в подгруппах пациентов, разделенных по степени тяжести заболеваний ГА и АтД

● ***Figure 2.*** Mean values of DLQI, Skindex-29, HADS-A and HADS-D scores in patients' subgroups according to AA and AtD disease severity



Примечание: 95% ДИ представлены графически в виде отрезков; достоверность различий во всех случаях была подтверждена с помощью U-критерия Манна – Уитни.
ГА – гнездная алопеция; АтД – атопический дерматит; ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни.

и пр. Наиболее часто в исследованиях по изучению КЖ при ГА используются общие дерматологические индексы: дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ/DLQI)) и его адаптированный вариант для пациентов детского возраста (ДДИКЖ/CDLQI), дерматологическая шкала качества жизни (ДШКЖ/DQLS), инструмент оценки КЖ больных с кожными болезнями «Скиндекс» (Skindex), который чаще всего используется в версиях «Скиндекс-29» или «Скиндекс-16» [47]. В последнее время чаще стали применяться инструменты, разработанные специально для измерения КЖ при ГА, такие как индекс КЖ при ГА (AA-QLI), шкала оценки влияния симптомов при ГА (AASIS), качество жизни пациентов с гнездной алопецией (AAQ), а также специфические инструменты для заболеваний волос (Hairdex, Scalpdex and 'hair-specific Skindex-29) [48]. По данным систематических обзоров, показатели ДИКЖ среди пациентов с ГА составляют от 5,3 до 13,54 балла со средним значением 6,67 балла (95% ДИ [5,54; 7,81]), характеризуя влияние на КЖ как умеренное выраженное [5, 49]. В нашем исследовании средний показатель ДИКЖ у пациентов с ГА составил 6,5 ± 0,67 балла, что совпадает с результатами других исследований.

При применении индекса «Скиндекс-29» при ГА в других исследованиях средние баллы по трем разделам были следующие: симптомы от 12,9 до 25,36, эмоции – 36,2–82,9, функции – от 22 до 52,17 балла [15, 50]. В нашем исследовании при интерпретации результатов «Скиндекс-29» у всех пациентов с ГА наиболее высокие показатели наблюдались в подразделе «эмоции», увеличиваясь пропорционально степени тяжести заболевания (в подгруппе с SALT < 50% – 42,75 ± 3,18, в подгруппе с SALT > 50% – 51,5 ± 6,87 балла). По разделу «функции» средние показатели соответствовали умеренному влиянию заболевания; наименьшие показатели отмечались в разделе «симптомы» (22,13 ± 2,43). Полученные результаты также согласуются с другими исследованиями, где отмечено наиболее сильное влияние ГА на эмоциональную сферу, за которой следуют область функционирования (социальное, семейное функционирование) и аспекты, касающиеся физических нарушений и симптомов [13, 19, 20]. Эти данные согласуются с результатами исследования КЖ у пациентов с алопециями Ю.Ю. Романовой с соавт. 2019 г.: снижение КЖ в большей мере связано с эмоциональными реакциями на потерю волос и коррелирует с психическими расстройствами, прежде всего, тревогой по HADS [51].

На значение психосоматических расстройств в снижении КЖ у пациентов с дерматозами (включая ГА и АтД) указывает ряд исследований, что следует учитывать при обследовании пациентов, особенно со значительным снижением КЖ [45, 51]. Несмотря на ряд преимуществ шкалы HADS в качестве скринингового инструмента для оценки тревоги и депрессии у дерматологических пациентов (дискретность оценки тревоги и депрессии, удобство заполнения и трактовки результатов), данные о применении HADS при ГА остаются немногочисленными [16, 52]. Согласно исследованию T. Ito et al. [16], которое включало 400 участников с ГА в возрасте 17–83 лет, по разделу HADS-A (тревога) результат интерпретировался как субклинически выраженная тревога/пограничное состояние (8–10 баллов) у 21,0% респондентов и у 25,0% – как клинически выраженные симптомы (11–20 баллов); по разделу HADS-D (депрессия) у 22,3% и 19,5% респондентов показатели были оценены как субклиническая и клинически выраженная депрессия соответственно. Значительную частоту тревоги и/или депрессии по HADS (у 30% больных ГА) подтверждает и настоящее исследование, в котором у пациентов с ГА среднее значение HADS-A составило 7,5 ± 0,45 балла, HADS-D 7 ± 0,506, однако в подгруппе пациентов с SALT > 50% значения доменов соответствовали субклиническим состояниям (HADS-A – 9 ± 0,57 и HADS-D – 9 ± 0,88).

Для оценки влияния АтД на КЖ предложено достаточно много инструментов, как общих (DLQI, HADS), так и специфических: инструмент контроля АтД (ADCT – AD control tool); оценка тяжести атопического дерматита пациентом (POEM – Patient-Oriented Eczema Measure); краткое описание атопической экземы (RECAP – RECap of AtoPic Eczema); шкала оценки атопического дерматита (SCORAD – SCORing Atopic Dermatitis), индекс КЖ атопического дерматита (QoLIAD) и др. В настоящее время признано, что при оценке заболевания, помимо объективных параметров (площадь и характер высыпаний), следует учитывать такие показатели, как зуд, качество сна, повседневная активность, поскольку именно эти критерии являются важными для определения тяжести заболевания, нарушений КЖ, принятия решений о методах лечения и контроля их эффективности. Следует отметить, что некоторые специфические индексы, такие как SCORAD, ADCT, POEM, учитывают не только объективные клинические признаки заболевания, но и ряд субъективных показателей, оцениваемых пациентами, однако для полной картины психологического состояния пациентов рекомендуется использовать специальные психометрические опросники.

По разным данным, средний индекс ДИКЖ при АтД составляет от 7,23 до 8,3 балла, что соответствует умеренному влиянию, однако во всех исследованиях указывается на широкий спектр психосоциальных последствий заболевания [53, 54]. Показатели КЖ имеют прямую корреляцию с тяжестью АтД: в исследовании Hsieh B.J. et al. [54] у пациентов с тяжелым АтД средний балл ДИКЖ был равен 18,5 ± 4,3, средние баллы пациентов со среднетяжелым и легким течением были 11,9 ± 4,4 и 7,2 ± 3,7 соответственно; при этом у всех пациентов вопросы с самыми высокими средними баллами касались симптомов, чувств и трудовой активности (работа или учеба). В нашем исследовании в группе пациентов с АтД было самое высокое среднее значение ДИКЖ – 12,5 ± 1,51 балла (очень сильное влияние кожного заболевания на КЖ), причем наиболее высокий балл (18 ± 1,96) наблюдался в подгруппе пациентов с тяжелым течением заболевания (SCORAD > 50 баллов).

Несмотря на то что инструмент «Скиндекс» признан высокочувствительным методом оценки КЖ при кожных заболеваниях, результаты его применения при АтД в литературе практически отсутствуют. Полученные нами результаты применения этого инструмента при

АтД показали значительное влияние заболевания на все аспекты КЖ, в особенности касающиеся симптомов и эмоций; значения всех разделов «Скиндекс-29» в группе пациентов с АтД интерпретированы как «очень тяжелая степень влияния» (59,45 ± 4,060 в разделе «эмоции», 40,475 ± 5,29 в разделе «функции», 63,1 ± 3,305 в разделе «симптомы» и 48,41 ± 3,76 – «общий балл»); эти показатели коррелировали со степенью тяжести дерматоза.

При оценке уровня тревоги и депрессии при АтД по шкале HADS в других исследованиях средние значения разделов «тревога» (HADS-A) составляли 7,2–7,7, «депрессия» (HADS-D) – 5–6 баллов, при этом уровень тревоги напрямую соотносился с уровнем депрессии, общие показатели дистресса достоверно коррелировали со степенью тяжести АтД [55, 56]. В нашем исследовании в группе пациентов с АтД средние показатели разделов HADS соответствовали значению «нет тревоги/депрессии» (7 ± 0,79 балла для HADS-A и 7 ± 0,62 для HADS-D), однако в подгруппе пациентов с индексом тяжести SCORAD более 50% наблюдались высокие значения доменов: уровень тревоги соответствовал клинически выраженным проявлениям (11 ± 0,84 балла), уровень депрессии – субклиническим признакам (9,5 ± 0,61 балла).

С позиций современной медицины наличие сопутствующих заболеваний оказывает значительное влияние на течение патологических состояний, исход, развитие осложнений и стратегии лечения. Не менее важным в ведении коморбидных пациентов является оценка качества жизни, функционального статуса, прогноза и затрат на лечение. При наличии у пациентов определенной сочетанной патологии степень ее влияния на тяжесть и прогноз заболеваний можно измерить с помощью специальных индексов коморбидности, таких как индекс коморбидности Charlston, индекс сосуществующих болезней (Index of Co-Existent Disease – ICED) и др. [57], однако для заболеваний дерматологического профиля эти инструменты малоприменимы и не содержат показателей влияния на КЖ. В нашем исследовании сравнительный анализ параметров КЖ у пациентов с ГА, АтД и с сочетанием этих заболеваний показал, что в сравнении с ГА АтД оказывает более выраженное негативное влияние, охватывая больше сфер функционирования пациентов. Это можно объяснить тем, что для АтД характерны субъективные ощущения (зуд, дизестезии), наличие сухости, повышенная восприимчивость кожи к внешним раздражителям – физические симптомы заболевания, оказывающие воздействие на ежедневное функционирование. Для ГА нетипично наличие телесных ощущений, симптоматика ограничивается потерей волос на любом участке кожи, в т. ч. в заметных для окружающих локализациях (волосистая часть головы, лицо), что имеет в большей мере психоэмоциональные и социальные последствия. По полученным данным, снижение КЖ при ГА можно расценить как умеренное, при этом наиболее пострадавшей является эмоциональная сфера. У пациентов, имеющих коморбидность ГА и АтД (группа 3), уровень психосоциального благополучия в целом соответствует значениям при наличии только АтД (группа 2). Более низкое КЖ при сочетании патологий установлено по разделам «Скиндекс-29» «эмоциональное состояние» и «функционирование», хотя различия не достигли статистической значимости. При ГА, АтД и при их сочетании уровень КЖ напрямую зависит от степени тяжести заболеваний. Обращает на себя внимание, что у большей части больных, имеющих сочетание АтД и ГА (67%), установлена субклиническая или клиническая тревога и/или депрессия по HADS. Таким образом, дерматологам следует быть особенно настороженными в отношении сопутствующих психических расстройств у данной группы больных и своевременно рекомендовать обращение за помощью к медицинским психологам, психиатрам, психотерапевтам.

В нашем исследовании представлены подробное описание и интерпретация наиболее известных индексов оценки КЖ (ДИКЖ, «Скиндекс-29»), тревоги и депрессии (HADS), оценена их чувствительность при ГА, АтД и при ассоциации этих заболеваний. Это дает возможность увеличить понимание бремени этих хронических дерматозов и определить наиболее чувствительные сферы психического здоровья. Сравнивая инструменты, применяемые в исследовании, можно сделать вывод, что полученные результаты ДИКЖ и «Скиндекс-29» коррелируют с тяжестью заболеваний и в целом соответствуют друг другу, что позволяет считать их взаимозаменяемыми. Так, в группе 1 у пациентов с ГА показано умеренное влияние заболевания по ДИКЖ, слабое влияние по «Скиндекс-29»; в группах 2 и 3 (с АтД и ГА в сочетании с АтД соответственно) – очень сильное влияние по ДИКЖ и очень тяжелая степень по «Скиндекс-29». По нашему мнению, опросник «Скиндекс-29» намного шире отражает влияние кожного заболевания на КЖ, позволяя проводить оценку по трем основным доменам функционирования, однако применение этого инструмента в рутинной клинической практике может быть ограничено из-за сложностей интерпретации и длительности заполнения, затрудняющих его использование в качестве скринингового метода. В настоящем исследовании определены сопоставимые уровни дистресса (тревоги и депрессии) по HADS и зависимость показателей от тяжести заболевания у пациентов с ГА и АтД, за исключением значений в группе 3 у пациентов с сочетанными заболеваниями.

Ограничениями нашего исследования можно считать малые выборки сравниваемых групп без учета социально-демографических характеристик и длительности заболеваний и отсутствие группы контроля.

ВЫВОДЫ

Несмотря на наличие обширного выбора инструментов для оценки КЖ у больных с ГА и АтД, практический опыт их применения ограничен, в то время как большинство ведущих экспертов признают, что оценка КЖ у пациентов с хроническими кожными заболеваниями очень важна в клинической практике не только для правильной оценки тяжести заболевания, но и для мониторинга эффективности терапии и удовлетворенности пациентов лечением, а также для разработки и внедрения

психотерапевтических мероприятий и образовательных программ для пациентов и их родителей [47]. Заполняя психометрические опросники, пациенты также имеют возможность получить более глубокое представление о своем заболевании и его последствиях, улучшить свое самосознание и расширить возможности обсуждения своих проблем с близкими людьми и с врачами [58].

Эмоциональная и психосоциальная нагрузки, связанные с ГА и АтД, хорошо известны и подтверждаются в нашем исследовании. При ГА, ассоциированной с АтД, на пациентов накладывается еще большее бремя заболеваний, и в дополнение к эмоциональной сфере, значительно затронутой при ГА, также страдают аспекты, связанные с симптомами и ежедневным функционированием. Учитывая распространенность коморбидностей среди пациентов с кожными заболеваниями, разработка и валидация соответствующих методов, включающих оценку воздействия сочетанных заболеваний на психологическое здоровье, представляется актуальной.

Поступила / Received 16.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2024
Принята в печать / Accepted 18.07.2024

Список литературы / References

1. Адаскевич ВП. *Диагностические методы в дерматологии*. М.: Издательство Панфилова; 2014. 352 с.
2. Chren MM. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin*. 2012;30(2):231–236. https://doi.org/10.1016/j.det.2011.11.003.
3. Muntyanu A, Gabrielli S, Donovan J, Gooderham M, Guenther L, Hanna S et al. The burden of alopecia areata: A scoping review focusing on quality of life, mental health and work productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(8):1490–1520. https://doi.org/10.1111/jdv.18926.
4. Vélez-Muñiz RDC, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F, Morales-Sánchez MA. Psychological Profile and Quality of Life of Patients with Alopecia Areata. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(5):293–298. https://doi.org/10.1159/000497166.
5. van Dalen M, Muller KS, Kasperkovitz-Oosterloo JM, Okkerse JME, Pasmans SGMA. Anxiety, depression, and quality of life in children and adults with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1054898. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1054898.
6. Atış G, Tekin A, Ferhatoğlu ZA, Göktay F, Yaşar S, Aytekin S. Type D personality and quality of life in alopecia areata and vitiligo patients: A cross-sectional study in a Turkish population. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2021;55(2):87–91. Available at: https://doi.org/10.4274/turkderm.galenos.2020.36776.
7. Altınöz AE, Taşkıntuna N, Altınöz ST, Ceran S. A cohort study of the relationship between anger and chronic spontaneous urticaria. *Adv Ther*. 2014;31(9):1000–1007. https://doi.org/10.1007/s12325-014-0152-6.
8. Karia SB, De Sousa A, Shah N, Sonavane S, Bharati A. Psychiatric morbidity and quality of life in skin diseases: A comparison of alopecia areata and psoriasis. *Ind Psychiatry J*. 2015;24(2):125–128. https://doi.org/10.4103/0972-6748.181724.
9. Aldhouse NVJ, Kitchen H, Knight S, Macey J, Nunes FP, Dutronc Y et al. "You lose your hair, what's the big deal?" I was so embarrassed, I was so self-conscious, I was so depressed": a qualitative interview study to understand the psychosocial burden of alopecia areata. *J Patient Rep Outcomes*. 2020;4(1):76. https://doi.org/10.1186/s41687-020-00240-7.
10. Macbeth AE, Holmes S, Harries M, Chiu WS, Tziotzios C, de Lusignan S et al. The associated burden of mental health conditions in alopecia areata: a population-based study in UK primary care. *Br J Dermatol*. 2022;187(1):73–81. https://doi.org/10.1111/bjd.21055.
11. Tzur Bitan D, Berzin D, Kridin K, Sela Y, Cohen A. Alopecia Areata as a Proximal Risk Factor for the Development of Comorbid Depression: A Population-based Study. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00669. https://doi.org/10.2340/actadv.v102.1622.
12. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:397–403. https://doi.org/10.2147/CCID.S53985.
13. Vañó-Galván S, Blume-Peytavi U, Farrant P, Reygagne P, Johansson E, Reed C et al. Physician- and Patient-Reported Severity and Quality of Life Impact of Alopecia Areata: Results from a Real-World Survey in Five European Countries. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(12):3121–3135. https://doi.org/10.1007/s13555-023-01057-0.
14. Gelhorn HL, Cutts K, Edson-Heredia E, Wright P, Delozier A, Shapiro J et al. The Relationship Between Patient-Reported Severity of Hair Loss and Health-Related Quality of Life and Treatment Patterns Among Patients with Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(4):989–997. https://doi.org/10.1007/s13555-022-00702-4.
15. Shi Q, Duvic M, Osei JS, Hordinsky MK, Norris DA, Price VH et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) in alopecia areata patients-a secondary analysis of the National Alopecia Areata Registry Data. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2013;16(1):S49–S50. https://doi.org/10.1038/jidsymp.2013.18.
16. Ito T, Kamei K, Yuasa A, Matsumoto F, Hoshi Y, Okada M, Noto S. Health-related quality of life in patients with alopecia areata: Results of a Japanese survey with norm-based comparisons. *J Dermatol*. 2022;49(6):584–593. https://doi.org/10.1111/1346-8138.16364.
17. Senna M, Ko J, Glashofer M, Walker C, Ball S, Edson-Heredia E et al. Predictors of quality of life in patients with alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 2022;142;2646–2650.e2643. https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.02.019.
18. Abedini R, Hallaji Z, Lajevardi V, Nasimi M, Karimi Khaledi M, Tohidinik HR. Quality of life in mild and severe alopecia areata patients. *Int J Womens Dermatol*. 2017;4(2):91–94. https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.07.001.
19. Liu LY, King BA, Craiglow BG. Alopecia areata is associated with impaired health-related quality of life: A survey of affected adults and children and their families. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):556–558.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.048.
20. Qi S, Xu F, Sheng Y, Yang Q. Assessing quality of life in Alopecia areata patients in China. *Psychol Health Med*. 2015;20(1):97–102. https://doi.org/10.1080/13548506.2014.894641.
21. Capozza K, Gadd H, Kelley K, Russell S, Shi V, Schwartz A. Insights From Caregivers on the Impact of Pediatric Atopic Dermatitis on Families: "I'm Tired, Overwhelmed, and Feel Like I'm Failing as a Mother". *Dermatitis*. 2020;31(3):223–227. https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000582.
22. Gandhi K, Shy ME, Ray M, Fridman M, Vaghela S, Mostaghimi A. The Association of Alopecia Areata-Related Emotional Symptoms with Work Productivity and Daily Activity Among Patients with Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(1):285–298. https://doi.org/10.1007/s13555-022-00864-1.
23. Christensen T, Yang JS, Castelo-Soccio L. Bullying and Quality of Life in Pediatric Alopecia Areata. *Skin Appendage Disord*. 2017;3(3):115–118. https://doi.org/10.1159/000466704.
24. Mesinkovska N, King B, Mirmirani P, Ko J, Cassella J. Burden of Illness in Alopecia Areata: A Cross-Sectional Online Survey Study. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2020;20(1):S62–S68. https://doi.org/10.1016/j.jisp.2020.05.007.
25. Mostaghimi A, Gandhi K, Done N, Ray M, Gao W, Carley C et al. All-cause health care resource utilization and costs among adults with alopecia areata: A retrospective claims database study in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022;28(4):426–434. https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.4.426.
26. Li SJ, Mostaghimi A, Tkachenko E, Huang KP. Association of Out-of-Pocket Health Care Costs and Financial Burden for Patients With Alopecia Areata. *JAMA Dermatol*. 2019;155(4):493–494. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.5218.
27. Rudnicka L, Trzeciak M, Alpsoy E, Arenberger P, Alper S, Benáková N et al. Disease burden, clinical management and unmet treatment need of patients with moderate to severe alopecia areata; consensus statements, insights, and practices from CERTAAE (Central/Eastern EU, Russia, Türkiye AA experts) Delphi panel. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1353354. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1353354.
28. Kridin K, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E, Cohen AD. Alopecia Areata Is Associated with Atopic Diathesis: Results from a Population-Based Study of 51,561 Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1323–1328.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.052.
29. Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(5):522–528. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3324.
30. Sun R, Kong D. Bilateral Association Between Atopic Dermatitis and Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatitis*. 2024;35(3):208–218. https://doi.org/10.1089/derm.2023.0114.
31. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):340–347. https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.006.

32. Thyssen JP, Halling A-S, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis – what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1155–1162. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.002.
33. Elliott BE, Luker K. The experiences of mothers caring for a child with severe atopic eczema. *J Clin Nurs.* 1997;6(3):241–247. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.1997.tb00310.x.
34. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep Med Rev.* 2010;14(6):359–369. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.01.004.
35. Silverberg JI. Association between childhood eczema and headaches: An analysis of 19 US population-based studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):492–499.e5. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.020.
36. Silverberg JI, Paller AS. Association between eczema and stature in 9 US population-based studies. *JAMA Dermatol.* 2015;151(4):401–409. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3432.
37. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):721–728.e6. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.023.
38. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(3):269–273. https://doi.org/10.1136/jech.2009.093534.
39. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(2):144–151. https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.04.020.
40. Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):402–410. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.063.
41. Yu SH, Silverberg JI. Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults. *J Invest Dermatol.* 2015;135(12):3183–3186. https://doi.org/10.1038/jid.2015.337.
42. Beattie P, Lewis-Jones M. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):145–151. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x.
43. Кочергин НГ, Смирнова ЛМ. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2006;(4):11–15.
Kochergin NG, Smirnova LM. Dermatology quality of life as a psychosomatic symptom dermatosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2006;(4):11–15. (In Russ.)
44. Prinsen CA, Lindeboom R, de Korte J. Interpretation of Skindex-29 scores: cutoffs for mild, moderate, and severe impairment of health-related quality of life. *J Invest Dermatol.* 2011;131(9):1945–1947. https://doi.org/10.1038/jid.2011.138.
45. Prinsen CA, Lindeboom R, Sprangers MA, Legierse CM, de Korte J. Health-related quality of life assessment in dermatology: interpretation of Skindex-29 scores using patient-based anchors. *J Invest Dermatol.* 2010;130(5):1318–1322. https://doi.org/10.1038/jid.2009.404.
46. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69–77. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00296-3.
47. Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Finlay AY, Manolache L, Marron SE, Sampogna F et al. Quality of life measurement in alopecia areata. Position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(8):1614–1621. https://doi.org/10.1111/jdv.17370.
48. Thadanipon K, Suchonwanit P. Measuring Patient Quality of Life Following Treatment for Alopecia. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:1601–1610. https://doi.org/10.2147/PPA.S282399.
49. Liu LY, King BA, Craiglow BG. Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):806–812.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.035.
50. Ara G, Tunio W, Khan NI, Tariq A, Jamshed T. "Anxiety, Depression and Low Self-Esteem Among People with Alopecia". *KMUJ.* 2023;15(3):161–166. https://doi.org/10.35845/kmuj.2023.22653.
51. Романова ЮЮ, Романов ДВ, Бражников АЮ, Воронова ЕИ, Львов АН, Потекаев НН. Перспективные мишени для вторичной профилактики снижения качества жизни и психосоматических расстройств при алопециях: результаты обсервационного исследования. *Профилактическая медицина.* 2019;22(5):104–111. https://doi.org/10.17116/profmed201922051104.
Romanova YuYu, Romanov DV, Brazhnikov AYu, Voronova EI, Lvov AN, Potekaev NN. Perspective targets for secondary prevention of quality of life decrease and psychosomatic disorders in alopecia: results of an observational study. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2019;22(5):104–111. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/profmed201922051104.
52. Vilsbøll AW, Kragh N, Hahn-Pedersen J, Jensen CE. Mapping Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores to EQ-5D utility scores using data of patients with atopic dermatitis from the National Health and Wellness Study. *Qual Life Res.* 2020;29(9):2529–2539. https://doi.org/10.1007/s11136-020-02499-1.
53. Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Kornek T, Purwins S, Augustin M. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(3):279–286. https://doi.org/10.1007/s00403-013-1402-1.
54. Hsieh BJ, Shen D, Hsu CJ, Chan TC, Cho YT, Tang CH, Chu CY. The impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(1):269–277. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.03.024.
55. Lim VZ, Ho RC, Tee SI, Ho MS, Pan JY, Lim YL et al. Anxiety and Depression in Patients with Atopic Dermatitis in a Southeast Asian Tertiary Dermatological Centre. *Ann Acad Med Singap.* 2016;45(10):451–455. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27832219.
56. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):554–565. https://doi.org/10.1111/bjd.17683.
57. Sarsenbayeva GI, Tursynbekova AE. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *Cardiosomatics.* 2019;10(1):19–23. https://doi.org/10.26442/22217185.2019.1.180073.
58. Sampogna F, Abeni D. Interpretation of Skindex-29 scores. *J Invest Dermatol.* 2011;131(9):1790–1792. https://doi.org/10.1038/jid.2011.191.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева, Ю.Ю. Романова, Н.Н. Потекаев**
Концепция и дизайн исследования – **Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева, Н.Н. Потекаев**
Написание текста – **Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева, Ю.Ю. Романова**
Сбор и обработка материала – **Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева, Ю.Ю. Романова**
Обзор литературы – **Г.П. Терещенко**
Анализ материала – **Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева, Ю.Ю. Романова**
Статистическая обработка – **Г.П. Терещенко, Ю.Ю. Романова**
Редактирование – **Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева, Ю.Ю. Романова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Г. Гаджигороева, Н.Н. Потекаев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroeva, Yulia Yu. Romanova, Nikolay N. Potekaev**
Study concept and design – **Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroeva, Nikolay N. Potekaev**
Text development – **Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroeva, Yulia Yu. Romanova**
Collection and processing of material – **Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroeva, Yulia Yu. Romanova**
Literature review – **Galina P. Tereshchenko**
Material analysis – **Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroeva, Yulia Yu. Romanova**
Statistical processing – **Galina P. Tereshchenko, Yulia Yu. Romanova**
Editing – **Galina P. Tereshchenko, Aida G. Gadzhigoroeva, Yulia Yu. Romanova**
Approval of the final version of the article – **Aida G. Gadzhigoroeva, Nikolay N. Potekaev**

Информация об авторах:

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим центром, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; gala_ter@mail.ru

Гаджигороева Аида Гусейхановна, д.м.н., руководитель научного отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; aida2010@mail.ru

Романова Юлия Юрьевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; romanova.u@mosderm.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; klinderma@mail.ru

Information about the authors:

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenerology, Allergology and Cosmetology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; gala_ter@mail.ru

Aida G. Gadzhigoroeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Clinical Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; aida2010@mail.ru

Yulia Yu. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; romanova.u@mosderm.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Further Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; klinderma@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-351

Обзорная статья / Review article

Гнойный гидраденит – современные представления об этиологии, патогенезе и особенностях терапии

Е.В. Свечникова[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-5885-4872, elene-elene@bk.ru

С.Е. Жуфина[1], https://orcid.org/0000-0001-5694-2847, svetlanagufina@gmail.com

[1] Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

[2] Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Гнойный гидраденит (ГГ) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, характеризующееся появлением болезненных, рецидивирующих воспалительных узелков и абсцессов, которые склонны к самопроизвольному вскрытию, приводящему к образованию свищевых ходов и рубцеванию. Чаще всего поражения затрагивают апокринные железы в таких зонах, как подмышечные впадины, паховая и аногенитальная область. Патогенез болезни обусловлен фолликулярной окклюзией, возникающей в результате ряда биологических воспалительных процессов, включая фолликулярную эпителиальную гиперплазию и гиперкератинизацию. По данным различных стран заболеваемость составляет от 0,1 до 4%, чаще страдают ГГ женщины в возрасте от 18 до 29 лет, но также заболевание может возникнуть в период перименопаузы. Поражения кожи часто сопровождаются болью, которая может поставить под угрозу повседневную деятельность, наличие уродующих кожных поражений и зловонные гнойные выделения отрицательно влияют на личную и профессиональную жизнь пациентов. Острые и хронические боли существенно снижают качество жизни и являются фактором риска развития депрессии. В терапии данных пациентов играет важную роль междисциплинарный подход. Для лечения применяют системные и местные антибактериальные препараты в различных комбинациях и разработанных схемах, местные антисептики, нестероидные противовоспалительные препараты в качестве симптоматического лечения, системные и топические (внутриочаговое введение) глюкокортикостероиды, ретиноиды, физиотерапия, лазерная терапия, биологические препараты. Ингибиторы ФНО-альфа, ИЛ-17 выступают в качестве современной патогенетической терапии, показывающей на практике хорошие результаты. Изучение патогенеза и использование таргетной терапии являются приоритетными направлениями в исследовании данного заболевания. Пациенты с ГГ нуждаются в высокоэффективных, доступных и безопасных препаратах для поддержания стойкой ремиссии. В этой статье представлен обзор современных знаний о ГГ, включая диагностику, патогенез и лечение.

Ключевые слова: гнойный гидраденит, воспаление, генно-инженерная биологическая терапия, ингибитор ИЛ-17А

Для цитирования: Свечникова ЕВ, Жуфина СЕ. Гнойный гидраденит – современные представления об этиологии, патогенезе и особенностях терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(14):57–64. https://doi.org/10.21518/ms2024-351.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hidradenitis suppurativa: latest insights on the etiology, pathogenesis and features of therapy

Elena V. Svechnikova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-5885-4872, elene-elene@bk.ru

Svetlana E. Zhufina[1], https://orcid.org/0000-0001-5694-2847, svetlanagufina@gmail.com

[1] Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

[2] Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic recurrent inflammatory skin disease characterized by the appearance of painful, recurrent inflammatory nodules and abscesses that are prone to spontaneous opening, leading to the formation of fistulous tracts and scarring. Most often, lesions affect the apocrine glands in areas such as the armpits, groin and anogenital area. The pathogenesis of the disease is due to follicular occlusion, which occurs as a result of a number of biological inflammatory processes, including follicular epithelial hyperplasia and hyperkeratinization. According to data from various countries, the incidence ranges from 0.1% to 4%; women aged 18 to 29 years are more likely to suffer from HS, but the disease can also occur during perimenopause. Skin lesions are often accompanied by pain that can compromise daily activities, the presence of disfiguring skin lesions and foul-smelling purulent discharge negatively impact the personal and professional lives of patients. Acute and chronic pain significantly reduces quality of life and is a risk factor for the development of depression. An interdisciplinary approach plays an important role in the treatment of these patients. For treatment, systemic and local antibacterial drugs are used in various combinations and developed regimens, local anesthetics and antiseptics, non-steroidal anti-inflammatory drugs as symptomatic treatment, systemic and topical (intralesional administration) glucocorticosteroids, retinoids, physiotherapy,

© Свечникова ЕВ, Жуфина СЕ, 2024

laser therapy, and biological drugs. Inhibitors of TNF-alpha, IL-17 act as modern pathogenetic therapy, showing good results in practice. The study of pathogenesis and the use of targeted therapy are priority areas in the study of this disease. Patients with HS need highly effective, safe drugs to maintain stable remission. This article provides an overview of current knowledge of HS, including diagnosis, pathogenesis, and treatment.

Keywords: hidradenitis suppurativa, inflammation, genetic engineering biological therapy, IL-17A inhibitor

For citation: Svechnikova EV, Zhufina SE. Hidradenitis suppurativa: latest insights on the etiology, pathogenesis and features of therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):57–64. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-351.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гнойный гидраденит (ГГ) – это хроническое воспалительное, рецидивирующее, изнурительное заболевание кожи, затрагивающее апокриновые железы и волосяные фолликулы, которое обычно развивается после полового созревания и проявляется болезненными воспалительными узелками, абсцессами, комедонами, рубцами и туннельными свищевыми ходами со склонностью к интертригинозным участкам тела (чаще всего в подмышечных впадинах, паховой и аногенитальной областях) [1]. ГГ привлекает все большее внимание. Хотя считалось, что это редкое заболевание, результаты нескольких исследований давали противоречивые данные. Так, опрос показал, что распространенность ГГ во Франции составляет 1%. В другом исследовании было обнаружено, что распространенность составляет 4% среди молодых людей, проходящих скрининг на заболевания, передающиеся половым путем [2]. По данным Североамериканских рекомендаций по клиническому ведению гнойного гидраденита, распространенность ГГ колеблется от 0,1 до 2%. Хотя истинная распространенность может быть выше из-за гиподиагностики в анамнезе и задержки в постановке точного диагноза.

Также это состояние демонстрирует значительную гендерную предвзятость: у женщин оно встречается в 3 раза чаще, наиболее характерный возраст пациенток с ГГ после полового созревания от 20 вплоть до 50 лет [1, 2]. Отсюда следует, что заболеванию подвержены молодые социально активные люди трудоспособного возраста. И давно стало понятно, что данное заболевание является социально значимым, приводит к модификации образа жизни больного, приносит страдания пациенту, проявляясь в виде выраженного болевого синдрома, дискомфорта в результате наличия высыпаний на коже туловища, особенно в интимных областях, сопровождающихся неприятным запахом, обильными выделениями, необходимости частого обращения к врачам, сопровождающиеся в том числе регулярными хирургическими манипуляциями. Все это приносит выраженный дискомфорт, снижение качества жизни, проблемы в личной жизни и взаимоотношениях, профессиональные трудности и, как следствие, негативно отражается на экономическом статусе (затраты пациента и здравоохранения на лечение, частые медицинские лечебно-диагностические вмешательства различной сложности, порой частые листки нетрудоспособности). Заболевание является актуальным и требует поиска новых эффективных методов лечения, т.к. ГГ значительно снижает качество жизни в результате физических, эмоциональных и психологических последствий. Течение заболевания может варьироваться от легкого со спонтанной ремиссией (в возрасте после 30 лет) до тяжелого с формированием свищевых ходов, болезненных абсцессов. Отсюда следует, что данная группа пациентов нуждается в психосоциальной поддержке. Кроме того, отчасти из-за расходов на госпитализацию и отделение неотложной помощи, ГГ потенциально представляет собой значительное финансовое бремя для здравоохранения.

Еще одной особенностью ГГ является различная излюбленная локализация поражений у мужчин и женщин. Исследования в США, Корее, Японии и на Тайване показали, что локализация высыпаний в области подмышек чаще встречалась у женщин. Мужчины были склонны к поражению ягодиц в большинстве стран, за исключением США. У женщин был более высокий процент поражений паха, чем у мужчин. Инфрамаммарное расположение эффлоресценций чаще встречается у женщин. Кроме того, мужчины с ГГ, как правило, чаще страдают от сопутствующего тяжелого акне, чем женщины. Точная причина половых различий до сих пор неизвестна. И возможная причина заключается в том, что реакция на половые гормоны в коже у мужчин и женщин различна [3].

Также требует дальнейшего изучения механизм предменструального обострения ГГ и взаимосвязь с фазами менструального цикла. У 44–63% женщин с ГГ были зарегистрированы обострения перед менструацией. Среди них примерно у 3/4 обострение возникло в течение недели перед менструацией [4].

Особую группу составляют беременные с ГГ, требующие более внимательного подхода. Активность ГГ может меняться во время беременности как в положительном, так и в отрицательном направлении, что, вероятнее всего, обусловлено разным уровнем половых гормонов в каждом триместре и может быть причиной расхождения в результатах. В ходе двух исследований, проведенных в Нидерландах и Дании, показатели активности ГГ улучшались на 20 и 30,2%, а ухудшались в 8 и 16,7% случаев соответственно. В США у более высокого процента (61,9%) пациентов с ГГ ухудшение состояния наблюдалось во время беременности. Около 40–66% пациенток испытывали послеродовое обострение. По данным перекрестного исследования, почти у половины женщин в постменопаузе наступает ремиссия. Пациентки с нерегулярным менструальным циклом реагируют на спиронолактон

(диуретик с антиандрогенным эффектом) [5, 6]. Все это указывает на то, что гормональный фон играет немаловажную роль в патогенезе заболевания. Однако эти изменения наблюдаются не у всех пациентов, и причина до сих пор не ясна. Взаимосвязь циркулирующих половых гормонов и симптомов при ГГ требует дальнейших исследований.

Отдельным актуальным вопросом является своевременность постановки правильного диагноза ГГ и определение его степени тяжести, что повлияет в дальнейшем на формирование тактики лечения пациентов. Согласно Североамериканским рекомендациям по клиническому ведению ГГ на приеме врачу-клиницисту рекомендуется оценивать тяжесть течения ГГ с помощью определенных шкал, шкалы Хёрли (степень тяжести заболевания), и проводить подсчет воспалительных поражений (абсцессов и воспалительных узелков), что может существенно облегчить принятие терапевтических решений и оценку клинического ответа; не стоит упускать из внимания индексы интенсивности болевого синдрома (ВАШ) и степень влияния заболевания на повседневную жизнь пациента (DLQI – дерматологический индекс качества жизни), получив ценные дополнительные данные, которые легко использовать в клинических условиях.

Доступные к применению в рутинной практике обследования, показывающие повышение уровня биомаркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, интерлейкин 6 (IL-6), IL-17A были выявлены в небольших когортных исследованиях, и, напротив, уровни лейкотриен А4-гидролазы, фолликулостимулирующего гормона, хорионического гонадотропина человека и лютеинизирующего гормона были снижены при ГГ. А генетическое тестирование не представляет важной роли в рутинной диагностике и может быть изучено в научных целях [1, 7]. Также и микробиологический скрининг имеет ограниченное применение при ГГ – в посевах гнойных выделений пациентов с ГГ чаще всего бывает получен рост смешанной нормальной микробиоты и кожных комменсалов, хотя специальные методы культивирования характеризуют обилие грамотрицательных организмов в некоторых случаях ГГ. Биопленки, которые представляют собой скопления бактерий в защитном внеклеточном полимерном веществе, были описаны в большинстве образцов кожи ГГ, особенно в свищевых путях, особенно по сравнению с контрольной кожей здоровых добровольцев. Хотя их роль в патогенезе ГГ еще до конца не выяснена, биопленки могут стать терапевтической мишенью в будущем [8, 9].

Более важными аспектами в лечебно-диагностическом поиске считаются коррекция образа жизни и выявление коморбидных заболеваний. Наличие характерных коморбидностей для пациентов с ГГ является еще одним доказательством необходимости междисциплинарного подхода в лечении пациентов с данным заболеванием и подтверждением того, что в патогенезе заболевания ведущая роль принадлежит иммуноопосредованным системным механизмам воспаления. Раннее выявление коморбидных состояний имеет решающее значение для облегчения оказания медицинской помощи, создания многопрофильной команды по уходу за пациентами с ГГ.

Распространенными сопутствующими заболеваниями являются сердечно-сосудистые патологии (артериальная гипертензия [АГ], атеросклеротическая болезнь), сахарный диабет (СД), метаболический синдром, гиперлипидемия, ожирение, аутоиммунные состояния (особенно воспалительные заболевания кишечника), плоскоклеточный рак кожи, воспалительные артропатии, синдром поликистозных яичников, депрессия и тревога [10]. В исследованиях наблюдается более высокая распространенность СД среди пациентов с ГГ по сравнению с контрольной группой: распространенность колебалась от 7,1 до 24,8% [11]. В 2 метаанализах 12 и 7 исследований шансы СД среди пациентов с ГГ составили в 2,17 (95% ДИ, 1,9–2,6) и 2,8 (95% ДИ, 1,8–4,3) раза больше, чем у контрольной группы соответственно [12, 13]. Связь между ГГ и ожирением хорошо известна: многочисленные исследования продемонстрировали большую тяжесть заболевания с увеличением индекса массы тела (ИМТ). Патогенетическое влияние ожирения на тяжесть ГГ связано не только с повышенным трением кожных складок, но и с вялотекущим системным воспалением, которому способствует дисбаланс адипокинов. Некоторые адипоцитокины, вырабатываемые при избыточной массе тела, могут способствовать распространению воспалительных каскадов, участвующих в патогенезе ГГ. Фактически баланс адипокинов при ГГ смещается в сторону увеличения экспрессии провоспалительных резистина и лептина, способствуя усилению воспалительных процессов в коже больных ГГ [14].

Пятнадцатилетнее популяционное исследование в округе Олмстед, Миннесота, США, изучающее связь между ГГ и различными сопутствующими заболеваниями, подтвердило факт взаимосвязи большинства коморбидных состояний с ГГ, о которых говорилось ранее. Всего в период с 2003 по 2018 г. было выявлено 1160 пациентов с ГГ, из них 73,0% составляли женщины (n = 847), 77,9% были белыми (895/1149); средний возраст на момент постановки диагноза составлял 35 лет. По сравнению с контрольной группой, в когорте ГГ значительно чаще наблюдались сопутствующие дерматологические заболевания: обыкновенные или конглобатные угри (7,6 против 3,4%; $p < 0,001$), атопический дерматит (1,6 против 0,6%; $p = 0,04$), расслаивающий целлюлит (6,1 против 0,8%; $p < 0,001$), пилонидальная киста/синус (0,8 против 0%; $p = 0,004$) и псориаз (2,1 против 0,8%; $p = 0,01$). СД (12,4 против 5,7%; $p < 0,001$), гиперлипидемия (14,1 против 9,1%; $p < 0,001$), гипертония (14,7 против 8,8%; $p < 0,001$), ожирение (19,1 против 6,2%; $p < 0,001$), СПКЯ (1,7 против 0,5%; $p = 0,009$) и заболевания щитовидной железы (6,7 против 4,7%; $p = 0,04$) встречались чаще в группе ГГ, чем в контрольной группе. Тревога (12,1 против 8,2%; $p = 0,002$), депрессия (23,6 против 15,3%; $p < 0,001$), нарушения сна (9,7 против 4,6%; $p < 0,001$), расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (11,8 против 4,8%; $p < 0,001$), и курение табака (17,8 против 6,7%; $p < 0,001$) так же чаще выявлялись у пациентов с ГГ. Однако суицидальность (1,8 против 0,9%; $p = 0,07$) существенно не различалась

между группами. Диагноз воспалительные заболевания кишечника (1,1 против 0,4%; p = 0,10) или спондилоартропатии (0,4 против 0,3%; p > 0,99) не был значительно выше у пациентов с ГГ. Как заболевание почек (4,5 против 2,2%; p = 0,004), так и серьезные неблагоприятные сердечные события (0,8 против 0,1%; p = 0,02) были значительно более вероятны у пациентов с ГГ [15].

Учитывая вышеприведенные факты и результаты исследований, можно говорить о том, что междисциплинарный подход к ведению пациентов с ГГ является залогом к успешной терапии. Комплексные рекомендации, включая нефармакологические, могут снизить активность заболевания. К ним можно отнести отказ от курения, который приветствуется во всех руководствах в качестве адъювантной терапии ГГ, ссылаясь на увеличение распространенности курения среди данной когорты пациентов (до 90% пациентов являются курильщиками) по сравнению с населением в целом и ассоциацией употребление табака – более тяжелое течение заболевания. Никотин связан с патогенетическими механизмами при ГГ: эпидермальная гиперплазия, закупорка фолликулов, хемотаксис нейтрофилов, выработка цитокинов кератиноцитами и снижение регуляции антимикробных пептидов. Более того, было показано, что курение сигарет может отрицательно влиять на процессы заживления, снижает кожный кровоток и оксигенацию тканей [10, 16, 17]. Поэтому обсуждение прекращения курения целесообразно включать в программу лечения пациентов.

Снижение веса и устранение потенциальных диетических триггеров рекомендовано включить в рекомендации для пациента с ГГ, поскольку более высокий ИМТ связан с увеличением тяжести и способствует обострению. В частности, в отношении продуктов питания обнаружено повышенное содержание инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и аминокислот с разветвленной цепью (включая лейцин, изолейцин, а также валин) в красном мясе и молочных продуктах. В целом они приводят к активации мишени рапамицина (mTOR) у млекопитающих, экспрессия которой, как было обнаружено, увеличивается при поражениях при ГГ. Интересно, что передача сигналов mTOR участвует в стимулировании адипогенеза и липогенеза, а также в накоплении триацилглицеринов в сальных железах [18, 19].

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГНОЙНОГО ГИДРАДЕНИТА

Этиология и патогенез заболевания в настоящее время активно изучаются. Не так давно ГГ был признан хроническим иммуноопосредованным аутовоспалительным заболеванием, вызывающим ороговение [20].

Провоцирующим событием является фолликулярный гиперкератоз волосисто-сально-апокринной железы. Фолликулярный гиперкератоз приводит к закупорке фолликулов и их возможному разрыву с высвобождением фолликулярного содержимого. Это активирует врожденную иммунную систему и, в свою очередь, приводит к вторичному воспалению апокринных желез. Чрезмерная активация воспалительных путей и аберрантная передача сигналов цитокинов обуславливают появление гиперкератоза. Цитокины, в свою очередь, способствуют как первичному, так и персистирующему воспалению при ГГ. Инфламмасома активирует провоспалительный каскад, который регулирует восстановление и гибель тканей. Помимо других функций, он высвобождает каспазу-1, которая расщепляет интерлейкин-1 (IL-1) из его неактивной формы в активную форму IL-1 бета. Сверхактивация макрофагов и клеток Т-хелперов 17 типа (Th17) приводит к повышенному высвобождению интерлейкина-23 (IL-23), фактора некроза опухоли (TNF)-альфа и интерлейкина-17 (IL-17). Уровни TNF-альфа и IL-17 напрямую коррелируют с тяжестью заболевания. Клеточный инфильтрат пораженной ткани ГГ при умеренном и тяжелом заболевании показывает высокий уровень воспалительных клеток, особенно клеток Th1 и Th17 и нейтрофилов. Исследования транскриптома, анализирующего РНК в пораженной ткани при ГГ, показали активацию генов, связанных с этими воспалительными клетками, включая CD-3 и CD-25 (Т-клетки) и нейтрофилы [21–24]. Активация воспалительного процесса может быть ответом на эндогенные или экзогенные стимулы. Эндогенные источники представляют собой генетическую предрасположенность, например, мутацию и дисфункцию гамма-секретазы, нарушение передачи сигналов Notch, избыток TNF-альфа, эндогенные гормоны, резистентность к инсулину и метаболический стресс. К экзогенным факторам относят курение, стресс, диету с высоким содержанием жиров и алиментарное ожирение (вызывающее трение кожи в области складок с последующими микротравмами эпидермиса, мацерацией, хроническим вялотекущим воспалением, повышенная проатерогенность / индуцирующая резистентность к инсулину адипокиновый паттерн). Генетические и эпигенетические факторы также участвуют в повышении чувствительности к андрогенам на пострецепторной основе [25].

Еще одним немаловажным фактором в поддержании воспаления при ГГ является изменение кожного микробного метаболизма и ландшафта, поддерживаемое нарушением регуляции антимикробных пептидов (АМП), особенно дермцидина, а также структурные нарушения кожи и ее придатков, приводящие к потере комменсалов кожи с ростом грамотрицательных анаэробов, таких как Prevotella и Porphyromonas, способствующие образованию бактериальной биопленки [25, 26].

Отдельно стоит рассмотреть механизмы работы врожденного и адаптивного иммунитета, а также неиммунологических клеточных агентов.

Изучение иммунологических патогенетических аспектов ГГ привело к тому, что данное заболевание отнесли к группе аутовоспалительных патологий, в первую очередь данный факт подтверждается повышением регуляции IL-1β. Нарушенная регуляция передачи сигналов Toll-подобного рецептора (TLR) (потенциально обусловленная дефектной передачей сигналов Notch), неадекватная продукция АМП, аномальная системная активация комплемента (анафилатоксины C5a и C5b-9), повышенная регуляция передачи сигналов интерферона I типа (INF), повышенные уровни лейкотриена B4, массивные

тканевые инфильтраты нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток (ДК) с небольшим количеством тучных клеток и естественных клеток-киллеров (НК) вместе с их провоспалительными цитокинами (фактор некроза опухоли TNF-α) – все они усиливают патофизиологию ГГ. TNF-α активирует эндотелиальные клетки местных кровеносных сосудов и кератиноциты и усиливает экспрессию различных хемокинов, привлекающих лимфоциты (CXCL11, CCL20), а также нейтрофилов (CXCL1, CXCL2, CXCL8), способствуя привлечению различных клеток врожденного и адаптивного иммунитета в поврежденную кожу, еще больше усиливает воспаление и повреждение тканей [27].

Отличительными признаками этого заболевания являются значительно повышенная регуляция сыворотки, богатой нейтрофилами, включающая катепсин D, IL-17A, мотив-лиганд 1 CXC (CXCL1) и липокалин-2, а также тяжелое кожное воспаление с выраженной нейтрофильной инфильтрацией. Инфильтрация пораженной кожи нейтрофилами является конечным результатом патофизиологического процесса, приводящего к нагноению и образованию свищей. Они делают это путем высвобождения различных гранулярных белков, включая миелопероксидазу, лизоцимы, нейтрофильные эластазы, пентраксины, коллагеназы и ММП, а также путем образования NET (которые вызывают экстернализацию аутоантигенов), что приводит к обширному разрушению тканей [28, 29].

Путь интерлейкина-17 (IL-17) играет роль в связанном с ним иммунопатологическом процессе. У пациентов с ГГ были зарегистрированы повышенные уровни транскриптов IL-17A/C/F в пораженной ткани, IL-17A в сыворотке и CD4+ IL-17 + Т-клеток в пораженной и околоочаговой ткани. Кроме того, было обнаружено, что клетки Th17, характеризующиеся продукцией IL-17, в большом количестве находятся в поврежденной ткани при ГГ, и мезенхимальные стволовые клетки секретируют повышенные уровни IL-17A. IL-17A и IL-17F действуют синергически с другими цитокинами, увеличивая количество воспалительных цитокинов и хемокинов. IL-17C при стимуляции IL-17A и IL-17F повышает выработку воспалительных цитокинов, включая IL-17A и IL-17F, клетками Th17, создавая воспалительную петлю обратной связи. IL-17 индуцирует белки LL37/кателицидин, S100A7, S100A8 и S100A9, которые участвуют в экспрессии цитокинов и хемокинов и пролиферации кератиноцитов, также обнаруженных в пораженной ткани и сыворотке пациентов с ГГ. Интересно, что сверхэкспрессия IL-17 обнаружена не только в пораженных и околопораженных тканях у пациентов с ГГ, но также и в непораженной коже, что позволяет предположить, что субклинические воспалительные процессы возникают до развития активной пораженной ткани [30].

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ГНОЙНОГО ГИДРАДЕНИТА

Терапия ГГ зависит от тяжести заболевания и включает местное, системное, хирургическое и комбинированное лечение. Общие меры в виде модификации образа жизни (снижение веса, отказ от курения) и дополнительное симптоматическое лечение (например, обезболивающие препараты), избегание экзогенных провоцирующих факторов (высокие температуры, физические упражнения, потливость, стресс, усталость, растирание, ношение тесной одежды, использование дезодорантов и бритье) рекомендуются независимо от тяжести заболевания.

Так, для местного лечения у пациентов с ГГ легкой степени первой линией терапии является нанесение 1% раствора клиндамицина 2 раза в день в течение 3 мес. на участки кожи, подверженные рецидивирующим обострениям. Клиндамицин имеет активность против анаэробных бактерий, стрептококков и стафилококков, уменьшает воспаление и ингибирует образование биопленок при ГГ. Ведение пациентов со стадией I по Хёрли также обычно включает в себя применение местных антисептиков (хлоргексидин, бензоил пероксид, пиритион цинка, ихтаммол), кератолитиков (15% крем с резорцином), которые минимизируют бактериальную колонизацию и воспаление. Пациенты, у которых не удается достичь контроля заболевания после 3 мес. местного применения клиндамицина, являются кандидатами на пероральный прием тетрациклинов. Пациентам с одиночными абсцессами, узлами или свищевыми ходами, резистентными к другим методам лечения, назначают внутриочаговые инъекции кортикостероидов, чаще всего триамцинолона ацетонид, 5–10 мг/мл непосредственно в воспалительный узел [31, 32]. Также проводится открытое клиническое исследование (NCT04414514), оценивающее эффективность местного ингибитора Янус-киназы (JAK) (1,5% крем руксолитиниба) у пациентов с ГГ [33]. К сожалению, часто наружная терапия довольно трудозатратна для пациента, не всегда приносит положительные результаты.

Для пациентов с ГГ при стадии I или II по Хёрли пероральные антибиотики тетрациклинового ряда являются приоритетными в терапии. Обычная схема лечения для взрослых – 100 мг доксициклина 2 раза в день. Кроме доксициклина можно назначать тетрациклин (500 мг 2 раза в день) или миноциклин (100 мг 2 раза в день). Согласно британским рекомендациям, лечение системными тетрациклинами проводится не менее 12 нед. с дальнейшей оценкой необходимости поддерживающей терапии для снижения вероятности развития устойчивости к антибиотикам. Европейский фонд ГГ рекомендует пероральный прием тетрациклина до 4 мес., тогда как швейцарские рекомендации предлагают курс 3–6 мес. Североамериканские рекомендации также склонны к долгосрочной поддерживающей терапии [1, 32–34]. Комбинация клиндамицина и рифампицина согласно всем рекомендациям применяется в качестве терапии второй линии при легкой и умеренной степени ГГ, не отвечающей на местные средства и пероральные тетрациклины. Североамериканские и европейские рекомендации также предлагают использовать данные препараты в качестве первой линии или дополнительной терапии при умеренной и тяжелой степени ГГ. Рекомендуемая доза – клиндамицин 300 мг 2 раза в день с рифампицином 300 мг 2 раза в день или 600 мг 1 раз в день в течение 8–12 нед. Однако следует относиться с осторожностью к использованию рифампицина

с целью предотвратить развитие устойчивости туберкулезной инфекции к рифампицину [32].

Тройная комбинация моксифлоксацина, метронидазола и рифампина рекомендуется в качестве лечения второй или третьей линии при ГГ средней и тяжелой степени по североамериканским и европейским рекомендациям. Рекомендуемая дозировка – моксифлоксацин 400 мг в день, метронидазол 500 мг 3 раза в день и рифампицин 300 мг 2 раза в день или 10 мг/кг 1 раз в день сроком до 6 нед.

Дапсон зарезервирован в качестве лечения третьей линией для ГГ, рефрактерного к другим схемам антибиотиков. Дозировка варьируется от 25 до 200 мг в день курсами продолжительностью не менее 3 мес.

Внутривенное введение эртапенема упоминается только в североамериканских рекомендациях и рекомендации по ГГ ALLIANCE как вариант лечения, не реагирующего на пероральную антибиотикотерапию. Эртапенем представляет собой карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия, вводимый по схеме 1 г эртапенема внутривенно ежедневно, что приводит к ремиссии при I стадии по Хёрли и к значительному улучшению качества жизни у пациентов со стадией III по Хёрли.

Применение системных ретиноидов ацитретина и изотретиноина до сих пор является спорным вопросом, их применение оправдано в качестве третьей линии терапии, на ранних стадиях ГГ (Хёрли I или легкая II степень), а также при хроническом ГГ с рецидивирующими узлами, абсцессами, свищевыми ходами и рубцами, с осторожностью у женщин детородного возраста.

Циклоспорин А является ингибитором кальциневрина и мощным иммунодепрессантом. Его следует назначать пациентам с ГГ, которые не реагируют на стандартную терапию первой, второй линии, в суточных дозах 2–6 мг/кг от 6 нед. до 7 мес. При назначении системных кортикостероидных препаратов отдают предпочтение краткосрочной системной терапии при обострении (преднизолон 0,5–0,7 мг/кг в день) с быстрой отменой.

Применение гормональных препаратов при ГГ оправдано и показало неплохую эффективность у определенных групп пациентов, например у женщин с СПКЯ, гиперандрогенией, пациентов с СД, инсулинорезистентностью, ожирением. К данным препаратам относятся ципротерона ацетат плюс этинилэстрадиол, финастерид, спиронолактон, метформин. Однако эти препараты требуют более расширенных клинических исследований в отношении ГГ на большем количестве пациентов.

Хирургическое лечение обычно применяется в комплексе с консервативным лечением, что снижает риски осложнений. Чаще всего хирургическое лечение представлено следующими манипуляциями: дренирование абсцессов, иссечение рецидивирующих узлов и свищей, CO2 лазер и электрохирургическое иссечение подходят для обширных хронических поражений. Заживление ран после операции может осуществляться вторичным натяжением, первичным закрытием, отсроченным первичным закрытием, использованием лоскутов, трансплантатов и/или заменителей кожи [1, 32–34].

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГНОЙНОГО ГИДРАДЕНИТА

Изучение патогенеза и открытие ведущего иммуноопосредованного воспалительного механизма при ГГ, неудачи при лечении по стандартным схемам стали толчком к применению биологической терапии. Регистрация ингибитора ФНО-α адалимумаба в 2015 г. стала важным шагом вперед в лечении ГГ. Однако вскоре стало очевидно, что эффективность адалимумаба в повседневной практике сильно варьируется, что активизировало поиск новых терапевтических мишеней. Согласно международным руководствам биологические препараты показаны пациентам с ГГ средней и тяжелой степенью (II/III стадии по Хёрли), не реагирующие на системные антибиотики. Сигнальные молекулы, уровень которых был повышен в сыворотке и тканях у больных с ГГ, стали новыми мишенями для изучения эффективности таких препаратов, как ингибиторы IL-1 (анакинра, бермекимаб, канакинумаб), IL12/23 (устекинумаб), IL23 (гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб) и IL-17 (секукинумаб, бродалумаб, бимекизумаб), Янус-киназ (JAK) (упадацитиниб, руксолитиниб для местного применения и тофацитиниб) и другие[1] [31–33].

В июне 2023 г., более чем через 12 лет после первоначального уведомления, секукинумаб, по результатам исследований, стал вторым одобренным биологическим препаратом для лечения ГГ. Секукинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1κ к IL-17A. В открытых клинических исследованиях в разных странах эффективность лечения варьировалась от 53 до 78% [30, 34–38]. Ведущими исследованиями стали SUNSHINE и SUNRISE. Два рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследования по оценке краткосрочной (16 нед.) и долгосрочной эффективности (до 1 года), безопасности и переносимости 2 схем дозирования секукинумаба подкожно у взрослых пациентов с ГГ средней и тяжелой степени тяжести [39]. В 3-й фазе исследования приняли участие 1084 взрослых пациента (старше 18 лет) с ГГ средней и тяжелой степени в 219 исследовательских центрах с января 2019 г. по август 2022 г. Критериями включения стали наличие не менее 5 очагов воспаления, т. е. абсцессов и (или) воспалительных узлов, затрагивающих не менее 2 различных анатомических областей, диагноз ГГ установлен более 1 года назад и согласие пациентов на ежедневное использование местных безрецептурных антисептиков на пораженных участках во время лечения в рамках исследования. Отсеивались пациенты с наличием ≥20 свищей, беременные женщины или в период лактации, с обострением любого сопутствующего кожного заболевания, которое может помешать оценке ГГ, и пациенты, ранее получавшие генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) секукинумабом или любым другим ингибитором – IL17.

Первичной конечной точкой было продемонстрировать эффективность применения секукинумаба по сравнению с плацебо в достижении ответа по шкале оценки

[1] *Exploratory Trial of Ruxolitinib 1.5% Cream for the Treatment of Early Stage Hidradenitis Suppurativa.* 2022 Cinical Trial Registration NCT04414514. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414514.

клинического ответа при лечении ГГ (HiSCR) после 16 нед. лечения. Вторичные конечные точки: снижение количества обострений, количества абсцессов и узлов на 16-й нед. лечения, достижение NRS30 (снижение по крайней мере на 30% по сравнению с исходным уровнем общей оценки кожной боли у пациента в худшем случае) на 16-й нед. среди участников с исходным уровнем NRS ≥3. Все пациенты в исследованиях SUNSHINE и SUNRISE были рандомизированы на 3 группы: получавшие подкожные инъекции секукинумаба в дозировке 300 мг каждые 2 нед. (SEKQ2W), 2-я группа – подкожные инъекции секукинумаба в дозировке 300 мг каждые 4 нед. (SEKQ4W) и группа плацебо. В группах пациентов, получавших секукинумаб, удалось достигнуть первичных и вторичных конечных точек, демонстрируя превосходство секукинумаба по сравнению с группой плацебо в HiSCR, с быстрым облегчением симптомов у пациентов с умеренной и тяжелой формой ГГ. Режим SECQ2W достиг первичной конечной точки в исследованиях SUNSHINE и SUNRISE, а режим SECQ4W – в исследовании SUNSHINE. В обоих исследованиях во всех временных точках со 2-й по 16-ю нед. наблюдалась более высокая частота ответа на терапию секукинумабом по сравнению с плацебо, с быстрым началом действия – ко 2-й нед. лечения. Клинический ответ (HiSCR) на секукинумаб сохранялся до 52 нед. лечения в обоих исследованиях. Снижение числа абсцессов и узлов при применении секукинумаба наблюдалось уже на 2-й нед., и этот показатель продолжал улучшаться по мере продолжения исследования до 16-й нед. Более выраженный эффект лечения секукинумабом по сравнению с плацебо наблюдался в большинстве временных точек со 2-й по 16-ю нед. с быстрым началом действия, начиная со 2-й нед. Что касается боли (шкала NRS30), то более выраженный эффект лечения был достигнут при использовании режима SECQ2W по сравнению с плацебо уже на 4-й нед. и сохранялся до 16-й нед. Поисковый анализ исходов, связанных с качеством жизни, проводился в исследованиях SUNSHINE и SUNRISE. В обоих исследованиях частоту ответа по DLQI (снижение на 5 баллов) регистрировали уже на 2-й нед. Более высокая частота ответа наблюдалась при обеих схемах лечения секукинумабом на 16-й нед. по сравнению с плацебо. Частота ответа HiSCR в двух исследованиях сохранялась и повышалась при обеих схемах лечения с 16-й по 52-ю нед. Примечательно, что у многих пациентов, достигших ответа HiSCR на 16-й нед., результат сохранялся до 52-й нед. (SUNSHINE: СЕК 1 р/2 нед (75,9 %); СЕК 1 р/4 нед (80,8 %); SUNRISE: СЕК 1 р/2 нед (83,6 %); СЕК 1 р/4 нед (76,9 %)). Количество пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных явлений (НЯ), было низким для обоих испытаний. Прекращение приема из-за НЯ в группах секукинумаба SEKQ2W и SEKQ4W были 2,8 и 0,6% соответственно в испытании SUNSHINE и 0,6 и 2,2% соответственно в исследовании SUNRISE по сравнению с прекращением лечения в группах плацебо 0,6 и 2,2% соответственно для SUNSHINE и SUNRISE. Авторы исследований отметили, что эти показатели говорят о хорошей переносимости и высоком профиле безопасности для пациентов с ГГ [40, 41].

Благодаря полученным положительным результатам данных исследований препарат секукинумаб стал еще одним вариантом лечения для пациентов со среднетяжелым и тяжелым ГГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГГ – тяжелое рецидивирующее, мультифакториальное заболевание кожи, с иммуноопосредованным воспалительным механизмом патогенеза, с генетическим компонентом. Патогенез болезни обусловлен фолликулярной окклюзией, возникающей в результате ряда биологических воспалительных процессов, включая фолликулярную эпителиальную гиперплазию и гиперкератинизацию. В некоторых наследственных случаях гнойного гидраденита наблюдается дефицит передачи сигналов Notch, что может привести к фолликулярной окклюзии и колонизации микробиоты. Заболевание приводит к выраженным негативным изменениям психоэмоционального состояния, сопровождается рядом коморбидных патологий. Лечение ГГ сложное и часто требует сочетания медикаментозного и хирургического лечения для достижения положительных результатов для больных, объем терапии зависит от тяжести заболевания и характера течения. Также важным моментом является модификация образа жизни и лечение коморбидных заболеваний. Биологическая терапия является активно развивающимся направлением лечения. Из разрешенных к применению для ГИБТ ГГ относятся ингибитор ФНО-альфа (адалимумаб) или ингибитор IL-17A (секукинумаб), последний показывает многообещающие результаты терапии. Важным моментом для пациентов, нуждающихся в ГИБТ, является ее доступность.

Поступила / Received 20.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2024
Принята в печать / Accepted 20.07.2024

Список литературы / References

1. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):76–90. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.067.
2. Tchero H, Herlin C, Bekara F, Fluieraru S, Teot L. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(3):248–257. https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL_69_18.
3. Chu C-B, Yang C-C, Tsai S-J. Hidradenitis Suppurativa: Disease Pathophysiology and Sex Hormones. *Chin J Physiol.* 2021;64(6):257–265. https://doi.org/10.4103/cjp.cjp_67_21.
4. Fernandez JM, Hendricks AJ, Thompson AM, Mata EM, Collier EK, Grogan TR et al Menses, pregnancy, delivery, and menopause in hidradenitis suppurativa: A patient survey. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(5):368–371. https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.07.002.
5. Lyons AB, Peacock A, McKenzie SA, Jacobsen G, Naik HB, Shi VY et al Evaluation of hidradenitis suppurativa disease course during pregnancy and postpartum. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):681–685. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0777.
6. Collier EK, Price KN, Grogan TR, Naik HB, Shi VY, Hsiao JL. Characterizing perimenstrual flares of hidradenitis suppurativa. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(5):372–376. https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.09.002.
7. Kimball AB, Sundaram M, Banderas B, Foley C, Shields AL. Development and initial psychometric evaluation of patient-reported outcome questionnaires to evaluate the symptoms and impact of hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(2):152–164. https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1341614.
8. Ring HC, Bay L, Kallenbach K, Miller IM, Prens E, Saunte DM et al. Normal skin microbiota is altered in pre-clinical hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(2):208–213. https://doi.org/10.2340/00015555-2503.

9. Ring HC, Bay L, Nilsson M, Kallenbach K, Miller IM, Saunte DM et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):993–1000. https://doi.org/10.1111/bjd.15007.
10. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P et al. Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells*. 2021;10(8):2094. https://doi.org/10.3390/cells10082094.
11. Garg A, Birabaharan M, Strunk A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among patients with hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):71–76. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.014.
12. Phan K, Charlton O, Smith S.D. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: Updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(4):e126–e132. https://doi.org/10.1111/ced.13922.
13. Bui TL, Silva-Hirschberg C, Torres J, Armstrong AW. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):395–402. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.042.
14. Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):792–793. https://doi.org/10.1111/bjd.15904.
15. Sokumbi O, Hodge DO, Ederaine SA, Alavi A, Alikhan A. Comorbid diseases of hidradenitis suppurativa: a 15-year population-based study in Olmsted County, Minnesota, USA. *Int J Dermatol.* 2022;61(11):1372–1379. https://doi.org/10.1111/ijd.16228.
16. Deilhes F, Rouquet RM, Gall Y, Aquilina C, Paul C, Konstantinou MP. Profile of smoking dependency in hidradenitis suppurativa patients and smoking cessation outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):e790–e791. https://doi.org/10.1111/jdv.16494.
17. Bukvić Mokos Z, Miše J, Balić A, Marinović B. Understanding the Relationship between Smoking and Hidradenitis Suppurativa. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2020;28(1):9–13. Available at: https://hrcak.srce.hr/file/358336.
18. Sivanand A, Gulliver WP, Josan CK, Alhusayen R, Fleming PJ. Weight Loss and Dietary Interventions for Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(1):64–72. https://doi.org/10.1177/1203475419874412.
19. Marasca C, Balato A, Annunziata MC, Cacciapuoti S, Fabbrocini G. Insulin resistance, mTOR and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):e106–e107. https://doi.org/10.1111/jdv.15271.
20. Frew JW. Hidradenitis suppurativa is an autoinflammatory keratinization disease: A review of the clinical, histologic, and molecular evidence. *JAAD Int.* 2020;1(1):62–72. https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.05.005.
21. Agnese ER, Tariche N, Sharma A, Gulati R. The Pathogenesis and Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Cureus.* 2023;15(11):e49390. https://doi.org/10.7759/cureus.49390.
22. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LA, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):50–61. https://doi.org/10.1111/jdv.16677.
23. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1045–1058. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.090.
24. Preda-Naumescu A, Ahmed HN, Mayo TT, Yusuf N. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis, clinical presentation, epidemiology, and comorbid associations. *Int J Dermatol.* 2021;60(11):e449–e458. https://doi.org/10.1111/ijd.15579.
25. Verma SS, Sharma K, Chhabra S. Pathogenesis of Hidradenitis Suppurativa: An Immunological Perspective. *Indian J Dermatol.* 2023;68(3):296–300. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37529457/.
26. Mintoff D, Borg I, Pace NP. The clinical relevance of the microbiome in hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Vaccines (Basel).* 2021;9(10):1076. https://doi.org/10.3390/vaccines9101076.
27. Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nisticò SP. Cytokine pathways and investigational target therapies in hidradenitis suppurativa. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8436. https://doi.org/10.3390/ijms21228436.
28. Giamarellos-Bourboulis EJ. Neutrophil trafficking: The missing link in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2021;185(1):15–16. https://doi.org/10.1111/bjd.20086.
29. Narla S, Azzam M, Townsend S, Vellaichamy G, Marzano AV, Alavi A et al. Identifying key components and therapeutic targets of the immune system in hidradenitis suppurativa with an emphasis on neutrophils. *Br J Dermatol.* 2021;184(6):1004–1013. https://doi.org/10.1111/bjd.19538.
30. Kashetsky N, Mufti A, Alabdulrazzaq S, Lytvyn Y, Sachdeva M, Rahat A, Yeung J. Treatment Outcomes of IL-17 Inhibitors in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(1):79–86. https://doi.org/10.1177/12034754211035667.
31. Markota Čagalj A, Marinović B, Bukvić Mokos Z. New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3753. https://doi.org/10.3390/ijms23073753.
32. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A Comparison of International Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2021;237(1):81–96. https://doi.org/10.1159/000503605.
33. Magalhães RF, Rivitti-Machado MC, Duarte GV, Souto R, Nunes DH, Chaves M et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):7–19. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198607.
34. Prussick L, Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Turkowski Y, Abdat R et al. Open-Label, Investigator-Initiated, Single-Site Exploratory Trial Evaluating Secukinumab, an Anti-Interleukin-17A Monoclonal Antibody, for Patients with Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):609–611. https://doi.org/10.1111/bjd.17822.
35. Casseres RG, Prussick L, Zancanaro P, Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A et al. Secukinumab in the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results of an Open-Label Trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1524–1526. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.005.
36. Fauny M, Moulin D, D'Amico F, Netter P, Petitpain N, Arnone D et al. Paradoxical Gastrointestinal Effects of Interleukin-17 Blockers. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1132–1138. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217927.
37. Ribero S, Ramondetta A, Fabbrocini G, Bettoli V, Potenza C, Chiricozzi A et al. Effectiveness of Secukinumab in the Treatment of Moderate-Severe Hidradenitis Suppurativa: Results from an Italian Multicentric Retrospective Study in a Real-Life Setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):e441–e442. https://doi.org/10.1111/jdv.17178.
38. Marasca C, Megna M, Balato A, Balato N, Napolitano M, Fabbrocini G. Secukinumab and Hidradenitis Suppurativa: Friends or foes? *JAAD Case Rep*. 2019;5(2):184–187. https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2018.12.002.
39. Sabat R, Gudjonsson JE, Brembilla NC, van Straalen KR, Wolk K. Biology of Interleukin-17 and Novel Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *J Interferon Cytokine Res*. 2023;43(12):544–556. https://doi.org/10.1089/jir.2023.0105.
40. Kimball AB, Alavi A, Jemec GBE, Gottlieb A, Wei X, Wozniak MB et al. Secukinumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: primary endpoint analysis from the SUNSHINE and SUNRISE phase 3 trials. *Skin*. 2023;7(2):s129. https://doi.org/10.25251/skin.7.supp.129.
41. Wei X, Passera A, Muscianisi E, Uhlmann L, Chen L, Moreno SG et al. Assessing the validity and clinical meaningfulness of skin pain response (NRS30) assessed using numerical rating scale in hidradenitis suppurativa: Results from the SUNSHINE and SUNRISE trials. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(6):1285–1287. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.07.1035.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Свечникова, С.Е. Жуфина**
Написание текста – **Е.В. Свечникова, С.Е. Жуфина**
Обзор литературы – **Е.В. Свечникова, С.Е. Жуфина**
Редактирование – **Е.В. Свечникова, С.Е. Жуфина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Свечникова, С.Е. Жуфина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Svechnikova, Svetlana E. Zhufina**
Text development – **Elena V. Svechnikova, Svetlana E. Zhufina**
Literature review – **Elena V. Svechnikova, Svetlana E. Zhufina**
Editing – **Elena V. Svechnikova, Svetlana E. Zhufina**
Approval of the final version of the article – **Elena V. Svechnikova, Svetlana E. Zhufina**

Информация об авторах:

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; elene-elene@bk.ru
Жуфина Светлана Евгеньевна, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28; svetlanagufina@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; Chief Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; elene-elene@bk.ru
Svetlana E. Zhufina, Dermatovenerologist Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; svetlanagufina@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-327

Психодерматологические расстройства как междисциплинарная проблема: особенности диагностики на примере собственных клинических наблюдений

М.М. Тлиш[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-9323-4604, tlish_mm@mail.ru
М.Е. Шавилова[1], https://orcid.org/0000-0002-5776-6221, marina@netzkom.ru
Н.А. Бойко[2], https://orcid.org/0009-0007-5752-9780, naboyko@bk.ru
Г.В. Романова[1], https://orcid.org/0009-0004-1351-899X, galina.gutovaa@gmail.com
[1] Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4
[2] Сити-Клиник; 350047, Россия, Краснодар, ул. Бабушкина, д. 37

Резюме
На современном этапе отмечается рост распространенности психодерматологических расстройств, при этом данная патология оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов. Наблюдающаяся двусторонняя связь между психологическим состоянием и здоровьем кожи активно изучается. Поражения кожи могут быть вызваны как первичными психиатрическими заболеваниями, так и спровоцировать их появление. Клиническая симптоматика аутодеструктивных дерматозов может имитировать паразитарные инфекции и пиодермии, туберкулез кожи, гранулематозные и аллергические заболевания, васкулиты, лимфомы. В связи с этим пациенты первично обращаются за медицинской помощью к врачам различного профиля, что при отсутствии должной информированности специалистов нередко удлиняет диагностический поиск, приводит к прогрессированию заболевания и ухудшению качества жизни больных. Повышение осведомленности о психодерматологической коморбидности врачей первичного звена здравоохранения имеет важное значение для сокращения сроков постановки верного диагноза и своевременного направления пациентов к психиатру. В статье приводится разбор собственных клинических наблюдений пациентов с психодерматологической патологией, у которых от первичного обращения к врачу до верификации диагноза прошло более года. Поздняя диагностика сопровождалась нарастанием симптоматики с формированием выраженных деструктивных поражений кожи. Диагностический поиск также затрудняло значительное сходство клинической картины с другими заболеваниями, имеющими кожную симптоматику. При разборе представленных клинических случаев акцентируется внимание на необходимости тщательного дифференциально-диагностического поиска, приводится анализ особенностей анамнеза и характерных симптомов кожного процесса при психодерматологической патологии. Отмечена важность комплексного подхода к ведению пациентов с участием специалистов как психиатрического, так и дерматологического профилей.

Ключевые слова: аутодеструктивный дерматоз, диагностика, психодерматология, патомимия, дерматозойный бред

Для цитирования: Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Бойко НА, Романова ГВ. Психодерматологические расстройства как междисциплинарная проблема: особенности диагностики на примере собственных клинических наблюдений. *Медицинский совет*. 2024;18(14):65–71. https://doi.org/10.21518/ms2024-327.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psychodermatological disorders as an interdisciplinary problem: diagnostic features based on the example of our own clinical observations

Marina M. Tlish[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-9323-4604, tlish_mm@mail.ru
Marina E. Shavilova[1], https://orcid.org/0000-0002-5776-6221, marina@netzkom.ru
Nataliya A. Boyko[2], https://orcid.org/0009-0007-5752-9780, naboyko@bk.ru
Galina V. Romanova[1], https://orcid.org/0009-0004-1351-899X, galina.gutovaa@gmail.com
[1] Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia
[2] City Clinic; 37, Babushkina St., Krasnodar, 350047, Russia

Abstract
At the present stage, there is an increase in the prevalence of psychodermatological disorders, while this pathology has a pronounced negative impact on the quality of life of patients. The observed bidirectional relationship between psychological well-being and skin health is being actively studied. Skin lesions can be caused by primary psychiatric diseases or provoke their appearance. The clinical symptoms of autodestructive dermatoses can imitate parasitic infections and pyoderma, skin

© Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Бойко НА, Романова ГВ, 2024

tuberculosis, granulomatous and allergic diseases, vasculitis, and lymphomas. In this regard, patients initially seek medical help from doctors of various profiles, which, in the absence of proper awareness of specialists, often lengthens the diagnostic search, leads to progression of the disease and a deterioration in the quality of life of patients. Increasing awareness of psychodermatological comorbidity among primary care physicians is important to reduce the time required to make a correct diagnosis and timely referral of patients to a psychiatrist. The article provides an analysis of our own clinical observations of patients with psychodermatological pathology, for whom more than a year passed from the initial visit to the doctor to verification of the diagnosis. Late diagnosis was accompanied by an increase in symptoms with the formation of pronounced destructive skin lesions. The diagnostic search was also hampered by the significant similarity of the clinical picture with other diseases that have skin symptoms. When analyzing the presented clinical cases, attention is focused on the need for a thorough differential diagnostic search, an analysis of the characteristics of the anamnesis and characteristic symptoms of the skin process in psychodermatological pathology is provided. The importance of an integrated approach to patient management with the participation of specialists from both psychiatric and dermatological profiles was noted.

Keywords: autodestructive dermatosis, diagnosis, psychodermatology, pathomimia, dermatozoal delirium

For citation: Tlish MM, Shavilova ME, Boyko NA, Romanova GV. Psychodermatological disorders as an interdisciplinary problem: diagnostic features based on the example of our own clinical observations. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):65–71. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-327.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы психодерматологических расстройств на современном этапе обусловлена увеличением распространенности данной патологии среди населения, а также ее негативным влиянием на качество жизни больных. Согласно накопленным данным, различные психологические проблемы отмечаются у 40% пациентов амбулаторного дерматологического приема и у 60% в стационарных отделениях [1, 2]. Известно, что нейроиммунопатологические факторы играют решающую роль в обострении ранее существовавших и развитии новых кожных заболеваний. Значимой причиной роста данной патологии также является современный образ жизни, характеризующийся быстрым ритмом и большими потоками информации, что сопровождается высоким уровнем стресса [3].

Механизм развития психодерматологической коморбидности может быть опосредован как аутодеструкцией кожи на фоне первичного психиатрического заболевания, так и формированием психосоциальных проблем вследствие основной дерматологической патологии [4]. При шизофрении могут возникать тактильные галлюцинации, ощущающиеся больным как чувство зуда, жжения и покалывания, что сопровождается экскориациями [5]. У больных хроническими дерматозами нередко регистрируется развитие тревоги или депрессии, которые дополнительно усугубляют течение основного дерматологического заболевания [6]. Наблюдающаяся двусторонняя связь между психологическим состоянием и здоровьем кожи активно изучается. Уже накоплены данные о негативном влиянии психологических проблем на течение псориаза, себорейного дерматита, акне, розацеа, атопического дерматита, крапивницы, нейродермита и гипергидроза [7]. По разным оценкам, стресс может усугублять клиническую симптоматику дерматозов у 40–100% пациентов [8], что опосредовано сложной нейронной интеграцией иммунной, эндокринной и вегетативной систем [9].

В настоящее время не существует единой универсальной системы классификации психодерматологических расстройств. В зависимости от патогенетических аспектов формирования клинической картины описаны кожные сенсорные расстройства, психофизиологические дерматозы, поражения кожи, обусловленные психическим расстройством, и дерматозы, индуцирующие развитие психосоциальных заболеваний. Кожные сенсорные расстройства характеризуются возникновением неприятных кожных ощущений (зуд, жжение или аллодиния) при отсутствии дерматологического и психического заболеваний. Психофизиологические дерматозы представляют собой заболевания, которые возникают или усугубляются в результате воздействия отрицательного эмоционального фактора (например, псориаз или атопический дерматит). Поражения кожи, обусловленные психическим расстройством, нередко характеризуются выраженными аутодеструктивными действиями больного и могут быть симптомом дерматозойного бреда, патомимии или симулятивных расстройств. К дерматозам, которые могут вызывать сопутствующие психические расстройства, относят заболевания, характеризующиеся частыми обострениями или значительным изменением внешнего вида больного (например, акне или очаговая алопеция) [10].

Клинические проявления психодерматологических расстройств могут имитировать дерматологические заболевания и соматическую патологию с кожными симптомами. Это обусловливает междисциплинарное значение данной проблемы [11, 12]. Такие пациенты первично обращаются за медицинской помощью к врачам различных специальностей, что нередко удлиняет диагностический поиск, приводит к прогрессированию заболевания и ухудшению качества жизни [13]. Повышение осведомленности о психодерматологической коморбидности врачей первичного звена здравоохранения имеет важное значение для сокращения сроков постановки верного диагноза и своевременного направления пациентов к врачу-психиатру [10, 14]. В связи с этим приводим разбор собственных клинических наблюдений пациентов с психодерматологической патологией.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка А. 67 лет обратилась на консультацию в декабре 2022 г. с жалобами на болезненные, длительно существующие высыпания на коже поясницы и ягодиц.

Из анамнеза выяснено, что впервые высыпания появились около 30 лет назад после перенесенного стресса. Неоднократно обращалась к дерматологам, выставляемые диагнозы указать затрудняется. Назначались антибактериальные и глюкокортикостероидные препараты, выраженного эффекта от терапии не наблюдала. Периодически самостоятельно использовала ветеринарные мази с временным улучшением. В 2014 г. на фоне распространения высыпаний обратилась к дерматологу по месту жительства, рекомендована биопсия кожи с гистологическим исследованием. Из представленного заключения: «морфологически с учетом клинических данных и гистохимического исследования нельзя исключить наличие туберкулеза». Со слов больной, обращалась к фтизиатру, диагноз указать затрудняется. Назначенные препараты переносила плохо, положительной динамики не наблюдала (заключение не предоставила). В связи с отсутствием эффекта от лечения парафиновым блоком и гистологическими препаратами была направлена для консультации в лабораторию патоморфологии ФГУ НИИДИ ФМБА России. Представлено заключение: «морфологическая картина длительно текущего гранулематозно-деструктивного поражения кожи (как эпидермиса, так и дермы) с реактивными пролиферативными изменениями эпидермиса микотической этиологии, убедительных признаков туберкулезной этиологии настоящего процесса нет». В 2016 г. проходила лечение в НИИ медицинской микологии имени П.Н. Кашкина с диагнозом «дерматит неуточненный». Из предоставленного выписного эпикриза: «данных за хромомикоз и другие микотические поражения нет, специфической терапии не проводилось, рекомендовано гистологическое исследование». Результаты повторного гистологического исследования не предоставила. Последняя консультация дерматолога в 2016 г., установлен диагноз «подкожная форма красной волчанки». Назначены гидроксихлорохина сульфат, триамцинолона ацетонид, витамины А и Е, сульбутиамин, седативный препарат. Отмечала незначительное улучшение. В декабре на фоне эмоционального переживания высыпания увеличились в размере, в связи с чем обратилась за консультацией на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

При осмотре патологический процесс локализовался на коже плеч, левой поясничной области и обеих ягодиц. На коже правого и левого плеча визуализировались множественные атрофические рубцы округлой и овальной формы, с четкими рваными краями, неровной поверхностью. Часть из них имела розоватый оттенок, была окружена участками гипер- или депигментации (*рис. 1A*). На коже левой поясничной области и обеих ягодиц располагались инфильтрированные, багрово-синюшного цвета очаги округлой и овальной формы от 3 до 35 см в диаметре. В пределах очагов определялись множественные эрозии и язвы овальной и округлой формы с четкими границами, частично покрытые серозно-геморрагическими корками, участки рубцовой атрофии и гипертрофические рубцы, гиперпигментированные пятна (*рис. 1 B, C*).

При детальной беседе пациентка признает, что высыпания носят аутодеструктивный характер и усиливаются при психоэмоциональном перенапряжении (указала на длительные проблемы в семье).

При лабораторно-инструментальном обследовании (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, микроскопическое и культуральное исследования соскоба с очагов поражения, серологические реакции на сифилис, флюорография) патологических отклонений выявлено не было.

На основании жалоб пациентки (на болезненные, незаживающие высыпания), данных анамнеза (длительное существование высыпаний, незначительная положительная динамика на фоне проводимой ранее терапии, отрицание факта самоповреждения кожи и обострения после воздействия стрессового фактора – проблемы в семье), осмотра (отсутствие первичных элементов сыпи, мономорфность высыпаний и их локализация в доступных для больного участках тела), отсутствия патологических сдвигов по результатам лабораторно-инструментальных исследований был выставлен диагноз «патомимия?».

● ***Рисунок 1.*** Кожный патологический процесс на коже левой поясничной области, обеих ягодиц, левого плеча пациентки А.
● ***Figure 1.*** Skin pathological process on the skin of the left lumbar region, both buttocks of the patient, the left shoulder of patient A.

Рекомендована консультация психиатра, назначена симптоматическая терапия высыпаний: раствор метиленового синего 2 раза в день, мазь с лидокаином, офлоксацином и диоксометилтетрагидропиримидином 1 раз в день.

Пациентка консультирована психиатром, выставлен диагноз «обсессивно-компульсивное расстройство с самоповреждением кожных покровов». Назначены миртазапин (антидепрессант) и феназепам (анксиолитик). На фоне проводимого лечения отмечена значительная положительная динамика высыпаний – отсутствие новых элементов сыпи, эпителизация эрозий и рубцевание язв. Наблюдалось уменьшение тревожности и раздражительности, появилась возможность контроля компульсий.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент В. 52 лет обратился с жалобами на высыпания на коже шеи и лица, сопровождающиеся зудом и болью.

Из анамнеза выяснено, что заболел в 2015 г., когда после укусов насекомых впервые появились высыпания на коже шеи и левой щеки. Дерматологом в поликлинике по месту жительства был выставлен диагноз «пиодермия». Лечился антисептиками и топическими антибиотиками, отмечалось временное улучшение. В последующем при обострениях к врачу не обращался, использовал спиртовой раствор йода и косметический крем, полного регресса высыпаний не наблюдал. На фоне распространения высыпаний в 2018 г. консультирован дерматологом в частной клинике, выставлен диагноз «контактный аллергический дерматит». Назначены комбинированный крем с глюкокортикостероидом и антибиотиком, эмолент. Отмечал незначительное улучшение. В 2019 г. после укусов насекомых отмечал распространение высыпаний, самостоятельно делал инъекции ивермектина. Значительной динамики не наблюдал, в связи с чем обратился к врачу-инфекционисту, который направил его для консультации на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

При осмотре патологический процесс локализовался на коже лица, левой половины шеи и груди. На коже лица в области левой носогубной складки определялся язвенный дефект овальной формы, размером 1 × 2,5 см, частично покрытый серозно-геморрагической коркой. На коже левой половины шеи располагались множественные линейные экскориации, гипер- и атрофические рубцы размерами от 3 до 9 см, округлые эрозии и язвы диаметром 1–2 см, частично прикрытые серозно-геморрагическими корками, участки атрофии (*рис. 2 A, B*).

В процессе беседы и осмотра пациент признался, что периодически ощущал «шевеление под кожей», что связывал с заносом паразитов при укусе насекомых. Пытаясь обнаружить паразитов и уменьшить зуд, экскориировал и повреждал кожу режущими предметами.

В общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи, серодиагностике на сифилис, микроскопическом и культуральном исследованиях соскоба с очагов поражения, флюорографии патологических изменений не выявлено.

На основании жалоб пациента (на высыпания, сопровождающиеся зудом и болью, периодически возникающие ощущения «шевеления под кожей»), данных анамнеза (отсутствие периодов полного регресса высыпаний с 2015 г. на фоне проводимой ранее терапии), осмотра (только вторичные элементы, локализующиеся в доступных для рук пациента участках тела), отсутствия патологических изменений по результатам лабораторных исследований был выставлен диагноз «дерматозойный бред?».

Рекомендована консультация психиатра, на высыпания назначены метиленовый синий водный раствор 2 раза в сут. и мазь, содержащая комбинацию лидокаина, офлоксацина и диоксометилтетрагидропиримидина, 1 раз в сут. до разрешения кожного патологического процесса.

Психиатром был установлен диагноз «органический галлюциноз; дерматозойный бред». Назначена терапия – рисперидон 2 мг в сут. На 2-м мес. терапии отмечен регресс высыпаний – эпителизация эрозий, рубцевание язв, прекратились тактильные галлюцинации и аутоагрессия, появилась частичная критика к заболеванию.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациентка С. 68 лет консультирована с жалобами на высыпания на коже левой голени и стопы, сопровождающиеся зудом и болезненностью.

Из анамнеза выяснено, что впервые высыпания появились на правой голени в 2019 г. после травмы, самостоятельно использовала компрессы (действующие вещества указать затрудняется). Спустя месяц высыпания увеличились, в связи с чем обратилась к дерматологу по месту жительства. Был выставлен диагноз «пиодермия», назначены антибактериальные препараты. Со слов больной, процесс длительно не купировался, высыпания прошли только через 3 мес. Появление новых высыпаний

Рисунок 2. Кожный патологический процесс на коже лица, шеи и груди у пациента В.
Figure 2. Skin pathological process on the skin of the face, neck and chest in patient V.

на левой ноге в июле 2022 г. связывает с массажем, который проводила в целях реабилитации после травмы голеностопного сустава, использовала для этого косметический крем. Появились мокнущие элементы сыпи, сопровождающиеся зудом. Самостоятельно применяла спиртовые компрессы с прополисом, высыпания распространились, обратилась в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, была госпитализирована. Проходила стационарное лечение с диагнозом «простая контактная раздражительная экзема левой голени, осложненная вторичной инфекцией, на фоне хронической венозной недостаточности нижних конечностей с явлениями парааллергии». Получала инфузионную терапию, системные и топические глюкокортикостероидные и антибактериальные препараты. Отмечала незначительное улучшение, в связи с чем после выписки обратилась к дерматологу в частную клинику. Был выставлен диагноз «микробная экзема; васкулит?». Рекомендовано гистологическое исследование биоптатов кожи, назначены таблетированные формы дексаметазона, ципрофлоксацина, лоратадина, аскорбиновой кислоты и рутозида, обработка высыпаний фукорцином и кремом, содержащим беклометазон, гентамицин и клотримазол. При гистологическом исследовании данных за васкулит и микробную экзему не обнаружено, в биопсийном материале обнаруживается морфологическая картина, характерная для артифициального повреждения кожи, и поствоспалительные рубцовые изменения. На фоне проводимой терапии выраженной динамики не наблюдала, отмечала прогрессирование высыпаний на фоне стресса (развод с мужем), в связи с чем обратилась за консультацией на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

При осмотре на коже левой голени и тыльной поверхности стопы располагались множественные округлые пигментированные пятна диаметром до 2 см, местами сливающиеся в крупные очаги с фестончатыми очертаниями, на поверхности пятен определялись чешуйки, также имелись единичные эрозии и язвы диаметром до 1 см, покрытые серозно-геморрагическими корочками (*рис. 3 A, B*).

При беседе пациентка факты самоповреждения кожи отрицала, отмечала распространение высыпаний после перенесенной стрессовой ситуации.

При лабораторном и инструментальном обследованиях (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, исследования на сифилис, микроскопическая и культуральная диагностика соскоба с очагов поражения, флюорография), консультации ангиохирурга патологических изменений не выявлено.

На основании жалоб пациентки (на болезненные и зудящие высыпания), данных анамнеза (сохранение высыпаний на фоне проводимой ранее терапии, обострение после стрессовых ситуаций, отрицание факта аутоагрессии), осмотра (мономорфность высыпаний и отсутствие первичных элементов сыпи, локализация в доступных для рук больного участках тела), отсутствия патологии по данным лабораторно-инструментальных исследований был выставлен диагноз «патомимия?». Назначена терапия: раствор метиленового синего 2 раза в день, крем с декспантенолом 2 раза в день. Рекомендована консультация психиатра.

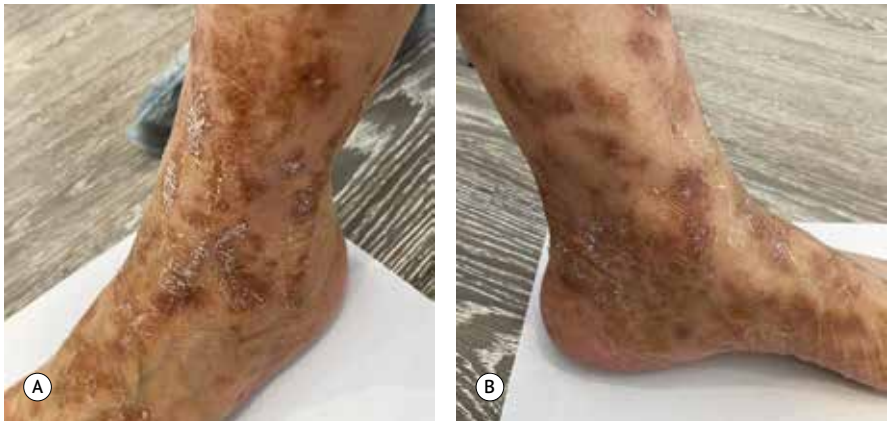
Психиатром был установлен диагноз «обсессивно-компульсивное расстройство с самоповреждением кожных покровов». Рекомендован прием миртазапина (антидепрессант) и феназепама (анксиолитик). На 6-м мес. терапии при осмотре отмечен полный регресс высыпаний, снижение проявлений тревожности и раздражительности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех представленных клинических наблюдениях от первичного обращения к врачу до верификации окончательного диагноза прошло более года. Поздняя диагностика сопровождалась нарастанием симптоматики с формированием выраженных деструктивных поражений кожи – глубоких язвенных дефектов и рубцовых изменений. Диагностический поиск затрудняло значительное сходство клинической картины с другими заболеваниями, имеющими кожную симптоматику. Пациенты обращались не только к врачам-дерматовенерологам, но и к смежным специалистам, что обусловливает актуальность информирования их о проблеме аутодеструктивных дерматозов.

Анализ собственных наблюдений и данных научных источников позволяет выделить ряд характерных симптомов для патологии психодерматологического профиля. При сборе анамнеза необходимо учитывать тот факт, что аутоагрессивные действия нередко связаны с предшествующим психоэмоциональным потрясением или возникают на фоне навязчивых состояний и бредовых идей, при этом пациенты могут наносить самоповреждения как осознанно, так и бессознательно. Первый вариант

● ***Рисунок 3.*** Кожный патологический процесс на коже левой голени и тыльной поверхности стопы у пациентки С.
● ***Figure 3.*** Skin pathological process on the skin of the left leg and dorsum of the foot in patient S.



поведения, как правило, ассоциирован с развитием невротических экскориаций и имеет более благоприятный прогноз, т. к. большая часть пациентов раньше начинает лечение. Бессознательное самоповреждение кожи, наблюдающееся при патомимии, в большинстве случаев сопровождается резким отрицанием больным факта аутоагрессии, частым отказом от психиатрической помощи и многократными консультациями у врачей различных специальностей. Такие особенности диктуют необходимость в тщательном сборе анамнеза, направленном на поиск психоэмоционального триггера, которым могут быть не только социальные факторы, но и предшествующее дерматологическое заболевание [10, 13, 15].

Клиническая симптоматика кожного патологического процесса при аутодеструкции может имитировать паразитарные инфекции и пиодермии, туберкулез кожи, гранулематозные и аллергические заболевания, васкулиты и лимфомы [6, 11]. При осмотре следует обращать внимание на особенности локализации и мономорфность высыпаний с наличием только вторичных элементов. Высыпания чаще располагаются в доступных для рук больного местах, асимметричны и представлены эрозиями или язвами округлой формы с четкими границами и инфильтрацией по периферии, при их разрешении наблюдаются рубцовые изменения и вторичная пигментация. Островоспалительные изменения не характерны. При лабораторно-инструментальном обследовании обычно не выявляются патологические изменения, характерные для дерматологических заболеваний и другой патологии с кожными симптомами [13].

Для лечения аутодеструктивных дерматозов необходимо использовать комплексный подход, который обусловлен необходимостью участия специалистов как психиатрического, так и дерматологического профилей. Эффективность терапии во многом зависит от ее своевременного начала, что позволяет предотвратить развитие выраженных деструктивных изменений кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное течение аутодеструктивных дерматозов характеризуется значительным разнообразием симптоматики и часто сопровождается серьезным негативным влиянием на качество жизни пациентов. Данные категории пациентов обращаются за медицинской помощью к врачам различного профиля, что при отсутствии должной информированности специалистов нередко обусловливает удлинение сроков диагностики и приводит к прогрессированию заболевания. Представленные описания клинических наблюдений акцентируют внимание на необходимости тщательного дифференциально-диагностического поиска при психодерматологических заболеваниях. Активное информирование специалистов первичного звена здравоохранения о проблеме аутодеструктивных дерматозов может существенно уменьшить время постановки верного диагноза, что в свою очередь позволит начать лечение у психиатра на ранних сроках и улучшить качество жизни пациентов.

Поступила / Received 01.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.07.2024
Принята в печать / Accepted 25.07.2024

Список литературы / References

1. Latheef EN, Hafi BN. Introduction to psychodermatology. *Clin Dermatol Rev.* 2023;7(4):303–309. https://doi.org/10.4103/cdr.cdr_10_22.
2. Latheef A. Skin and psyche. In: Latheef EN. *Handbook of Psychodermatology. 1st ed.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016, pp. 1–7. Available at: https://www.jaypeedigital.com/book/9789386056887.
3. Прутян ГВ, Жуков АС, Лавров НВ, Хайрутдинов ВР, Самцов АВ. Дерматологические проявления психических заболеваний. *Педиатр.* 2020;11(6):55–62. https://doi.org/10.17816/PED11655-62.
Prutyan GV, Zhukov AS, Lavrov NV, Khairutdinov VR, Samtsov AV. Dermatological manifestations of psychic ailments. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2020;11(6):55–62. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/PED11655-62.
4. Misery L, Schut C, Balieva F, Bobko S, Reich A, Sampogna F et al. White paper on psychodermatology in Europe: A position paper from the EADV Psychodermatology Task Force and the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(12):2419–2427. https://doi.org/10.1111/jdv.19427.
5. Tohid H, Shenefelt PD, Burney WA, Aqeel N. Psychodermatology: an association of primary psychiatric disorders with skin. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed).* 2019;48(1):50–57. https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2018.12.003.
6. Rahman SM, Abduelmula A, Jafferany M. Psychopathological symptoms in dermatology: a basic approach toward psychocutaneous disorders. *Int J Dermatol.* 2023;62(3):346–356. https://doi.org/10.1111/ijd.16344.
7. Carniciu S, Jafferany M. Psychophysiological disorders and the skin. *Dermatol Rev.* 2023;(4):147–151. https://doi.org/10.1002/der2.205.
8. Tran A, Desir AK, Okafor LC, Jafferany M, Copes LE. Psychodermatology in clinical practice: An examination of physician attitudes, beliefs, and interventions toward psychocutaneous disease. *Dermatol Ther.* 2020; 33(4):e13612. https://doi.org/10.1111/dth.13612.
9. Jafferany M, Patel A. Understanding psychocutaneous disease: psychosocial & psychoneuroimmunologic perspectives. *Int J Dermatol.* 2020;59(1):8–15. https://doi.org/10.1111/ijd.14629.
10. Jafferany M, Ferreira BR, Patel A. *The Essentials of Psychodermatology.* Springer International Publishing; 2020. 134 p. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45582-8.
11. Тлиш ММ, Глузмин МИ, Сычева НЛ, Шавилова МЕ, Лазарев ВВ, Шевченко АГ. Аутодеструктивный дерматоз, имитирующий гангренозную пиодермию: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2022;29(6):84–95. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-84-95.
Tlish MM, Gluzmin MI, Sycheva NL, Shavilova ME, Lazarev VV, Shevchenko AG. Self-Destructive Dermatosis Mimicking Pyoderma Gangrenosum: A Clinical Case. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2022;29(6):84–95. (In Russ.) https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-6-84-95.
12. Потемкин ВВ, Марченко ОА, Гольцман ЕВ, Аникина ЛК, Гладышева ЕК. Патомимия в практике врача-офтальмолога – сложный клинический случай. *Офтальмологические ведомости.* 2021;14(4):73–78. https://doi.org/10.17816/OV101088.
Potemkin VV, Marchenko OA, Goltsman EV, Anikina LK, Gladysheva EK. Pathomimia in a practice of an ophthalmologist. *Ophthalmology Journal.* 2021;14(4):73–78. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/OV101088.
13. Тлиш ММ, Шавилова МЕ, Псавок ФА, Ломакина ГВ, Степанова ДВ. Психодерматология: практические аспекты диагностики аутодеструктивных дерматозов на примере собственных клинических наблюдений. *Врач.* 2023;(11):16–20. Режим доступа: https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2023-11-04.
Tlish MM, Shavilova ME, Psavok FA, Lomakina GV, Stepanova DV. Psychodermatology: practical aspects of diagnosing autodestructive dermatoses on the example of our own clinical observations. *Vrach.* 2023;(11):16–20. (In Russ.) Available at: https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2023-11-04.
14. Roberts JE, Smith AM, Wilkerson AH, Chandra A, Patel V, Siraj S et al. "Psychodermatology" knowledge, attitudes, and practice among health care professionals. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(8):545–558. https://doi.org/10.1007/s00403-020-02050-9.
15. Тлиш ММ, Карташевская МИ. Аутодеструктивный дерматоз как актуальная междисциплинарная проблема. *Врач.* 2018;29(4):104–109. https://doi.org/10.29296/25877305-2018-04-05.
Tlish MM, Kartashevskaya MI. Self-destructive dermatosis as an urgent interdisciplinary problem. *Vrach.* 2018;29(4):104–109. (In Russ.) https://doi.org/10.29296/25877305-2018-04-05.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова, Н.А. Бойко**
Написание текста – **М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова, Н.А. Бойко, Г.В. Романова**
Обзор литературы – **М.Е. Шавилова, Г.В. Романова**
Редактирование – **М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова, Н.А. Бойко, Г.В. Романова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **М.М. Тлиш**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova, Nataliya A. Boyko**
Text development – **Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova, Nataliya A. Boyko, Galina V. Romanova**
Literature review –**Marina E. Shavilova, Galina V. Romanova**
Editing – **Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova, Nataliya A. Boyko, Galina V. Romanova**
Approval of the final version of the article – **Marina M. Tlish**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Тлиш Марина Моссовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; tlish_mm@mail.ru
Шавилова Марина Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; marina@netzkom.ru
Бойко Наталия Александровна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Сити-Клиник; 350047, Россия, Краснодар, ул. Бабушкина, д. 37; naboyko@bk.ru
Романова Галина Витальевна, студентка лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; galina.gutovaa@gmail.com

Information about the authors:

Marina M. Tlish, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; tlish_mm@mail.ru
Marina E. Shavilova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; marina@netzkom.ru
Nataliya A. Boyko, Dr. Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, City Clinic; 37, Babushkina St., Krasnodar, 350047, Russia; naboyko@bk.ru
Galina V. Romanova, Student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; galina.gutovaa@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-333

Оригинальная статья / Original article

Сравнительный анализ профилей экспрессии отдельных генов в мононуклеарах периферической крови пациентов с розацеа и здоровых волонтеров

Н.Г. Церикидзе[1], А.Г. Соболева[2,3], В.В. Соболев[2,4], Л.Р. Сакания[1,2], Н.Н. Потекаев[5,6], И.М. Корсунская[2]✉, marykor@bk.ru

[1] Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

[2] Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30;

[3] Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3;

[4] Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а;

[5] Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

[6] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Розацеа является хроническим заболеванием кожи, чья распространенность составляет около 10% в мировой популяции. Патогенез заболевания многофакторен и до конца не изучен. Дерматоз поражает кожу лица и характеризуется стойкой эритемой, образованием телеангиоэктазий, папул, пустул, а также может осложняться офтальмологическими поражениями.

В основе заболевания лежит нарушение нейроваскулярной регуляции и изменение со стороны систем врожденного иммунитета. Известно, что при розацеа в коже повышается экспрессия факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и при воспалительных процессах в артериях повышается уровень миелопероксидазы – фермента лизосом лимфоцитов.

Цель. Изучить уровень экспрессии этих генов в острой стадии заболевания в лимфоцитах крови.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 10 пациентов с эритематозной формой розацеа, 10 пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа и 10 здоровых волонтеров. У участников производился забор периферической крови для дальнейшего выделения лимфоцитов. Уровень экспрессии генов определялся методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Было обнаружено повышение активности экспрессии миелопероксидазы в 3,7 раза в сравнении с показателями здоровых волонтеров в иммунных клетках крови. Также уровень относительной экспрессии *VEGFA* вырос в 6,5 раза, уровень *VEGFC* вырос в 11 раз в мононуклеарных лимфоцитах пациентов по сравнению с показателями у здоровых индивидуумов. Сравнительный анализ в группах пациентов с эритематозной и папуло-пустулезной формами розацеа показал разнонаправленный характер экспрессии факторов роста сосудов *VEGFA* и *VEGFC*. Повышение экспрессии *VEGFA* отмечается при папуло-пустулезной форме розацеа, в то время как *VEGFC* выше при эритематозной форме патологии.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что значимое повышение уровней экспрессии генов, связанных с сосудистой активностью и ангиогенезом, при розацеа происходит не только в коже, но и в мононуклеарных лимфоцитах периферической крови пациентов. Обнаруженные различия в экспрессии факторов роста сосудов при разных формах заболевания говорят о необходимости дифференцированного лечения.

Ключевые слова: мононуклеарные лимфоциты, патогенез розацеа, экспрессия генов, VEGF, MPO

Для цитирования: Церикидзе НГ, Соболева АГ, Соболев ВВ, Сакания ЛР, Потекаев НН, Корсунская ИМ. Сравнительный анализ профилей экспрессии отдельных генов в мононуклеарах периферической крови пациентов с розацеа и здоровых волонтеров. *Медицинский совет*. 2024;18(14):72–77. https://doi.org/10.21518/ms2024-333.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Церикидзе НГ, Соболева АГ, Соболев ВВ, Сакания ЛР, Потекаев НН, Корсунская ИМ, 2024

Comparative analysis of selected gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells in patients with rosacea and healthy volunteers

Natalia G. Tserikidze[1], Anna G. Soboleva[2,3], Vladimir V. Sobolev[2,4], Luiza R. Sakaniya[1,2], Nikolay N. Potekaev[5,6], Irina M. Korsunskaya[2]✉, marykor@bk.ru

[1] Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

[2] Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

[3] Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

[4] I.I. Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

[5] Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

[6] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Rosacea is a chronic skin disease with about 10% prevalence in the global population. The pathogenesis of the disease is multifactorial and is not yet fully understood. The dermatosis affects the facial skin and is characterized by persistent erythema, the formation of telangiectasias, papules, pustules, and can also be complicated by ophthalmic lesions.

The disease is rooted in impaired neurovascular regulation and changes in the innate immune systems. It is known that the expression of vascular endothelial growth factors (VEGF) in the skin are increased in rosacea and the level of myeloperoxidase, a lymphocyte lysosomal enzyme, is increased in the inflammatory processes occurring in the arteries.

Aim. To study the level of these gene expression in blood lymphocytes in the acute stage of the disease.

Materials and methods. A total of 10 patients with erythematous rosacea, 10 patients with papulopustular rosacea and 10 healthy volunteers were included in the study. The peripheral blood samples were collected from the subjects for further isolation of lymphocytes. The level of gene expression was determined by real-time polymerase chain reaction.

Results. Investigators observed a 3.7-fold increase in the activity of myeloperoxidase expression in immune blood cells compared to the values of healthy volunteers. Also, the level of relative *VEGFA* expression increased by 6.5 times, the level of *VEGFC* increased by 11 times in mononuclear lymphocytes of patients compared to the values of healthy subjects. A comparative analysis in the groups of patients with erythematous and papulopustular rosacea showed a multidirectional expression pattern of vascular growth factors *VEGFA* and *VEGFC*. An increase in *VEGFA* expression is observed in the papulopustular rosacea, while *VEGFC* is higher in the erythematous form of the pathology.

Conclusion. The obtained results demonstrate that a significant increase in the gene expression levels associated with vascular activity and angiogenesis in rosacea occurs not only in the skin, but also in the peripheral blood mononuclear lymphocytes of the patients. The detected differences in the expression of vascular growth factors in different forms of the disease indicate the need for differentiated treatments.

Keywords: mononuclear lymphocytes, pathogenesis of rosacea, gene expression, VEGF, MPO

For citation: Tserikidze NG, Soboleva AG, Sobolev VV, Sakaniya LR, Potekaev NN, Korsunskaya IM. Comparative analysis of selected gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells in patients with rosacea and healthy volunteers. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):72–77. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-333.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа – распространенное воспалительное заболевание кожи, которым страдают до 10% взрослого населения мира. Хроническое, мультифакторное, эритематозное заболевание характеризуется чрезмерным расширением мелких сосудов центральной области лица, образованием папул, пустул, реже глазными проявлениями [1]. Патогенез заболевания остается не ясным, требуется поиск новых терапевтических подходов. Развитие патологии характеризуется нервно-сосудистой дисрегуляцией и нарушением систем врожденного иммунитета. Принято считать, что эритематозно-телеангиэктатический (расширение мелких сосудов кожи) подтип розацеа тесно связан с нейроваскулярным воспалительным ответом, в то время как при папуло-пустулезном подтипе, помимо нейроваскулярного воспаления, наблюдаются аномальные врожденные и адаптивные иммунные реакции [2].

Развитию патологии предшествуют генетическая предрасположенность, активация врожденного иммунитета и развитие воспалительных реакций. Активированные иммунные клетки секретируют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли (TNF-α) и IL-8, которые в свою очередь индуцируют воспалительную реакцию и поддерживают патогенез [3, 4]. Лейкоциты секретируют матриксную металлопротеиназу-9 и кателицидин, разрушающие коллаген [5]. Воспаление и деградация тканей способствуют развитию неоангиогенеза, что приводит к общему состоянию аномальной реактивности сосудов. В частности, увеличивается экспрессия факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), рецепторов VEGF, маркеров активации лимфатического эндотелия D2-40 и CD31, стимулирующих пролиферации

эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических сосудов [6, 7]. Миелопероксидаза (MPO) – фермент лизосом лимфоцитов, ее содержание в крови повышается при воспалительных процессах в артериях, наблюдается чрезмерное накопление оксидантов, образующихся из MPO.

Триггерные факторы и их последовательная роль в развитии розацеа остаются не ясными. Лейкоциты периферической крови играют ключевую роль в иммунных реакциях организма, а активное воспаление – основная характеристика патогенеза розацеа. Так, **целью** настоящего исследования стало определение уровней относительной экспрессии миелопероксидазы и факторов роста сосудов A, C в лимфоцитах периферической крови пациентов при развитии острой формы розацеа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. Исследование было одобрено местным комитетом по этике и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. От всех участников было получено информированное согласие. В исследовании участвовали 10 пациентов с эритематозной и 10 с папуло-пустулезной формами розацеа и 10 здоровых волонтеров. Средний возраст пациентов с эритематозной формой розацеа составил 49,5 года, с папуло-пустулезной – 48,1 года, контрольной группы – 46,7 года. Гендерное распределение пациентов: женщин – 14, мужчин – 6, здоровых волонтеров: женщин – 6, мужчин – 4. Образцы периферической крови пациентов и контрольной группы собирали после 8–10 ч голодания.

Выделение клеток. Для получения лимфоцитов периферической крови в условиях стационара отбирали кровь 5 мл в стерильную пробирку, содержащую антикоагулянт этилендиаминтетраацетат (ЭДТА). Клетки выделяли в день забора крови. Лимфоциты периферической крови выделяли методом центрифугирования в градиенте плотности с использованием среды Ficoll-Paque PLUS (Панеко). Отобранную кровь смешивали с фосфатно-солевым буфером в соотношении 1 : 2, наслаивали на раствор полисахарида с плотностью – 1,077 г/см^3. Центрифугировали при 300 g 30 мин. Затем отбирали фракцию лейкоцитов, промывали в стерильном растворе фосфатно-солевого буфера. Осаждали клетки центрифугированием и ресуспендировали в растворе MagZol Reagent (Magen), замораживали. Хранили при -80 °C.

Определение уровня экспрессии генов. Экспрессию генов определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Из выделенных клеток выделяли тотальную РНК с помощью реагента MagZol Reagent (Magen Biotechnology Co., Ltd, China). Синтез кДНК с матрицы тотальной РНК осуществляли с использованием готового набора реактивов MMLV RT kit (Евроген, Россия). С полученными кДНК ставили ПЦР с помощью набора реактивов qPCRmix-HS SYBR, содержащего флуоресцентный интеркалирующий краситель Sybr Green I (Евроген, Россия). Конструирование праймеров для ПЦР проводили с помощью онлайн-ресурса Primer-BLAST, соблюдая общепринятые требования. Выбранные праймеры (*таблица*) были синтезированы фирмой «Евроген» (Россия).

Для анализа экспрессии генов использовали метод определения порогового цикла (Ct) и вычисления относительной экспрессии гена по методу M.W. Pfaffl [8] с учетом рекомендаций J. Vandesompele et al. [9]. В качестве эндогенного контроля использовали ген домашнего хозяйства GAPDH.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью программы GraphPad Prism v.8.4.3. (GraphPad Software LLC). Для сравнения относительных экспрессий генов в 2 группах использовали статистический критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (относительная экспрессия генов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При развитии обострения розацеа показано повышение экспрессии *VEGF, MPO* в пораженной коже пациентов [10]. В нашем исследовании мы изучили уровни относительной экспрессии *MPO, VEGFA, VEGFC* в лимфоцитах периферической крови пациентов с острой формой розацеа при сопоставлении с лимфоцитами крови здоровых волонтеров.

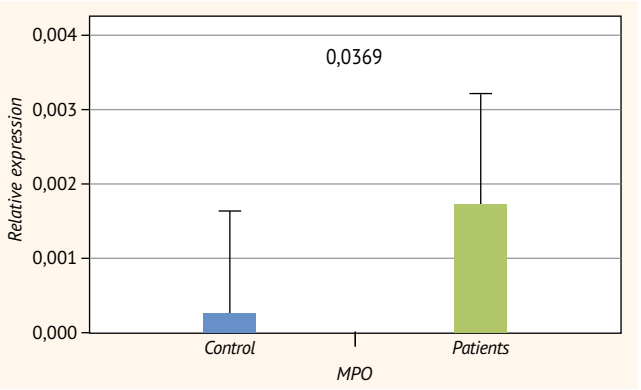
Так, в изученной группе пациентов мы наблюдали повышение активности экспрессии MPO в 3,7 раза в сравнении с показателями здоровых волонтеров (*рис. 1*). MPO используется как функциональный маркер интенсивности воспаления и активации нейтрофилов в модельных системах патологии [11].

VEGFA участвует в ангиогенезе сосудистой системы при прогрессировании розацеа [12]. В нашем исследовании

Таблица. Используемые в исследовании праймеры
Table. Primers used in the study

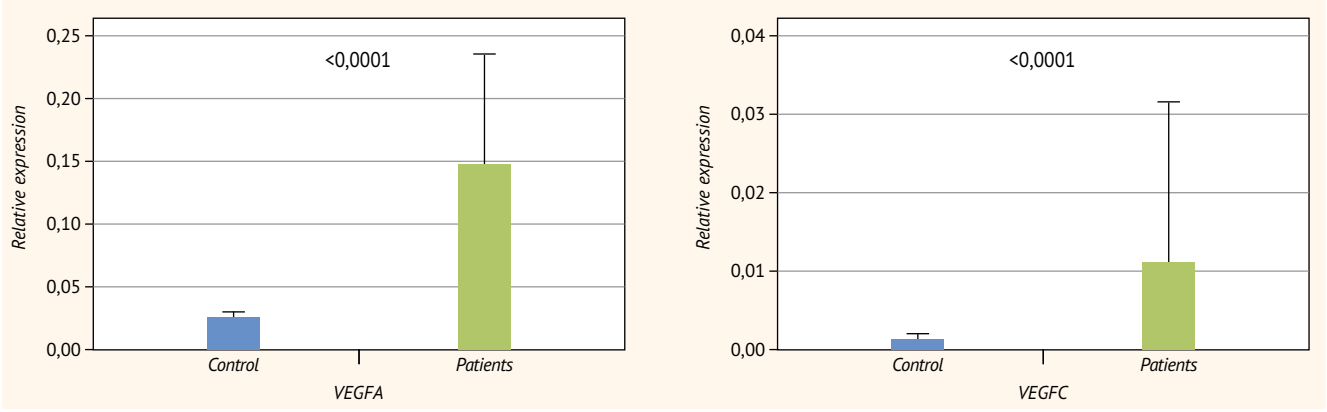
Ген	5'-праймер	3'-праймер
GAPDH	GCACCGTCAAGGCTGAGAAC	TGGTGAAGACGCCAGTGGA
MPO	CGCCCAACAACATCGACATC	ATGCTGAACACACCCTCGTT
VEGFA	CAGCTACTGCCATCCAATCG	ATGGTGATGTTGGACTCCTCA
VEGFC	CCCGCCTCTCCAAAAAGCTA	CGGGTGTCAGGTAAAAGCCT

● ***Рисунок 1.*** Уровни экспрессии миелопероксидазы в иммунных клетках крови при развитии патологии и здоровых волонтеров
● ***Figure 1.*** Myeloperoxidase expression levels in the immune blood cells in patients with pathology and healthy volunteers



Примечание. Результаты представлены в виде медианы среднего с межквартильным размахом. Для оценки различий относительной экспрессии использовали критерий Манна – Уитни, P value < 0,05.

● ***Рисунок 2.*** Уровни экспрессии *VEGFA*, *VEGFC* в иммунных клетках крови при развитии патологии и здоровых волонтеров
● ***Figure 2.*** *VEGFA*, *VEGFC* expression levels in immune blood cells in patients with pathology and healthy volunteers



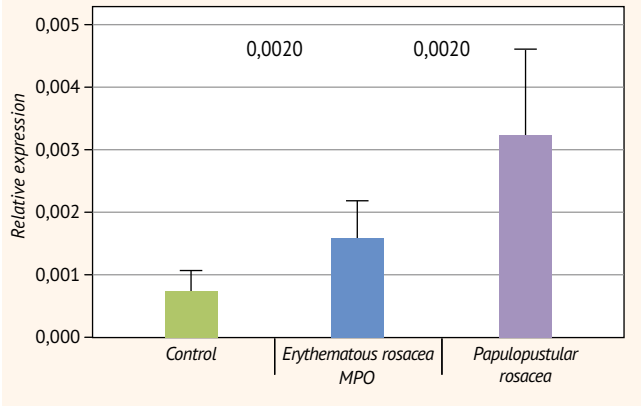
Примечание. Результаты представлены в виде медианы среднего с межквартильным размахом. Для оценки различий относительной экспрессии использовали критерий Манна – Уитни, P value < 0,0001.

мы наблюдали значимое повышение экспрессии *VEGF* в мононуклеарных лимфоцитах пациентов с активной формой патологии относительно крови здоровых волонтеров. Уровень относительной экспрессии *VEGFA* вырос в 6,5 раза, уровень *VEGFC* вырос в 11 раз (*рис. 2*).

Исследуемые пациенты отличались характером патологии, у первой группы диагностировали эритематозную форму, у другой группы – папуло-пустулезную форму розацеа. В связи с этим мы изучили характер относительной экспрессии исследуемых генов у пациентов в зависимости от формы патологии. На *рис. 3* видно, что у пациентов с папуло-пустулезной формой уровень относительной экспрессии вдвое выше, нежели у пациентов с эритематозной формой розацеа. По литературным данным, активация экспрессии MPO наблюдается при остром и хроническом воспалительном процессе. Вероятно, у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа патологические процессы носят более системный характер и более тяжелую форму.

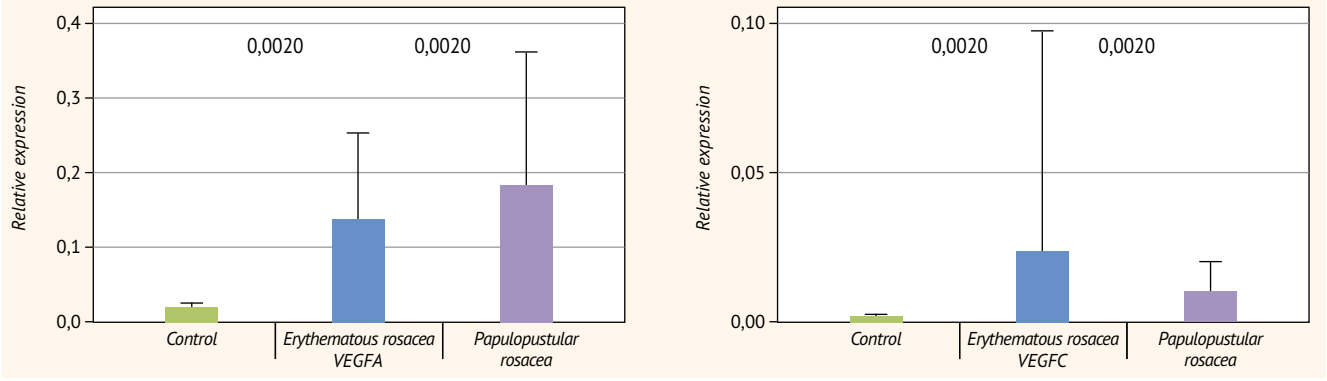
Характер экспрессии факторов роста сосудов *VEGFA, VEGFC* у пациентов с эритематозной и папуло-пустулезной формой патологии имеет разнонаправленный характер (*рис. 4*). Так, повышение экспрессии *VEGFA* отмечается при папуло-пустулезной форме розацеа, в то время как *VEGFC*

● ***Рисунок 3.*** Экспрессия миелопероксидазы в иммунных клетках крови пациентов с эритематозной и папуло-пустулезной формой патологии в соотношении с показателями у здоровых волонтеров
● ***Figure 3.*** Myeloperoxidase expression levels in immune blood cells of patients with erythematous and papulopustular forms of the pathology as related to the levels in healthy volunteers



Примечание. Результаты представлены в виде медианы среднего с межквартильным размахом. Для оценки различий относительной экспрессии использовали W-критерий Вилкоксона, P value < 0,05.

● ***Рисунок 4.*** Уровни экспрессии *VEGFA*, *VEGFC* в иммунных клетках крови пациентов с эритематозной и папуло-пустулезной формой патологии в соотношении с показателями у здоровых волонтеров
● ***Figure 4.*** *VEGFA*, *VEGFC* expression levels in immune blood cells of patients with erythematous and papulopustular forms of the pathology as related to the levels in healthy volunteers



Примечание. Результаты представлены в виде медианы среднего с межквартильным размахом. Для оценки различий относительной экспрессии использовали W-критерий Вилкоксона, P value < 0,05.

выше при эритематозной форме патологии. *VEGFA* и его рецепторы составляют ключевой сигнальный путь ангиогенеза и являются терапевтическими мишенями. Возможно, при развитии папуло-пустулезной формы патологии процессы ангиогенеза выражены более ярко, нежели при эритематозной форме розацеа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Литературные данные свидетельствуют о том, что при развитии розацеа происходят как системные, так и локальные нарушения [1]. При активной форме патологии в коже пациентов повышается уровень активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, а уровень антиоксидантных ферментов снижается [13]. Эксперименты *in vitro* показали способность MPO усиливать выработку АФК и воспаление в эпителиальных клетках [14].

MPO – гемосодержащая пероксидаза, экспрессируемая преимущественно нейтрофилами и в меньшей степени моноцитами. Известно, что MPO обладает широкой бактерицидной способностью, катализируя реакцию Cl- с H2O2 с образованием сильного окислителя – хлорноватистой кислоты (HOCl). Чрезмерное накопление оксидантов, образующихся из MPO, характерно для заболеваний, которые сопровождаются острым или хроническим воспалением. Показано, что дефицит MPO или использование ингибиторов MPO может сдерживать воспалительный процесс. Миелопероксидаза предложена как потенциальная прогностическая и терапевтическая мишень [12].

В развитии кровеносных сосудов и формировании сосудистой сети VEGF играют ключевую роль в качестве сигнальных молекул [15]. В частности, *VEGFA*, как сообщается, регулирует большинство реакций сосудистых эндотелиальных клеток, включая пролиферацию, миграцию и контроль проницаемости. Физиологически *VEGFA* поддерживает гомеостаз и ускоряет репарацию ран. Однако патологически она вызывает прогрессирование заболеваний, связанных с ангиогенезом [16]. У пациентов с покрасневшим лицом, одним из клинических симптомов розацеа, *VEGFA* сверхэкспрессирована в гранулярном слое и роговом слое кератиноцитов [17], повышенный уровень *VEGFA* может способствовать активации ангиогенеза [18]. Кроме того, VEGFA-индуцированный ангиогенез сильнее реагирует на воздействие УФ-лучей, что означает, что *VEGFA* может быть фактором-посредником, когда УФ-излучение усугубляет симптомы розацеа [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы показали значимое повышение уровней экспрессии генов, связанных с сосудистой активностью и ангиогенезом, которые значимо возрастают при развитии патологии не только в коже, но и в мононуклеарных лимфоцитах периферической крови пациентов. При этом у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа относительная экспрессия миелопероксидазы вдвое выше, более активно экспрессируется *VEGFA,* нежели у пациентов с эритематозной формой. Полученные результаты подтверждают ключевую роль факторов роста сосудов и миелопероксидазы в поддержании развития патологии, которые могут служить диагностической и терапевтической мишенью. Пациенты с папуло-пустулезной или эритематозной формой патологии требуют дифференцированной терапии.

Поступила / Received 15.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2024
Принята в печать / Accepted 18.07.2024

Список литературы / References

1. Yesilirmak N, Bukan N, Kurt B, Fatsa T, Yuzbasioglu S, Zhao M et al. Toll-like receptor-4 expression and oxidative stress in ocular rosacea. *Mol Vis*. 2023;29:357–364. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38577560/.
2. Zhang J, Jiang P, Sheng L, Liu Y, Liu Y, Li M et al. A Novel Mechanism of Carvedilol Efficacy for Rosacea Treatment: Toll-Like Receptor 2 Inhibition in Macrophages. *Front Immunol*. 2021;12:609615. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.609615.
3. McMahon F, Banville N, Bergin DA, Smedman C, Paulie S, Reeves E, Kavanagh K. Activation of neutrophils via IP3 pathway following exposure to Demodex-associated bacterial proteins. *Inflammation*. 2016;39(1):425–433. https://doi.org/10.1007/s10753-015-0264-4.
4. Jarmuda S, McMahon F, Żaba R, O'Reilly N, Jakubowicz O, Holland A et al. Correlation between serum reactivity to Demodexassociated Bacillus oleronius proteins, and altered sebum levels and Demodex populations in erythematotelangiectatic rosacea patients. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt 2):258–262. https://doi.org/10.1099/jmm.0.065136-0.
5. O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol*. 2011;166(4):753–760. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10746.x.
6. Gomaa AHA, Yaar M, Eyada MMK, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol*. 2007;34(10):748–753. https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00695.x.
7. Smith JR, Lanier VB, Braziel RM, Falkenhagen KM, White C, Rosenbaum JT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(2):226–229. https://doi.org/10.1136/bjo.2006.101121.
8. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(9):e45. https://doi.org/10.1093/nar/29.9.e45.
9. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Poppe B, Van Roy N, De Paepe A, Speleman F. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol*. 2002;3(7):research0034. https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-7-research0034.
10. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. 2012;21(12):906–910. https://doi.org/10.1111/exd.12030.
11. Zeng B, Yang Z, Jiang G, Zhou H, Zhang Y, Wang C et al. Dendrobium polysaccharide (DOP) ameliorates the LL-37-induced rosacea by inhibiting NF-κB activation in a mouse model. *Skin Res Technol*. 2024;30(1):e13543. https://doi.org/10.1111/srt.13543.
12. Kim J, Kim K. Elucidating the potential pharmaceutical mechanism of Gyejibokryeong-hwan on rosacea using network analysis. *Medicine*. 2023;102(9):e33023. https://doi.org/10.1097/md.0000000000033023.
13. Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, Brcic L, Dobric I, Lipozencic J et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):270–276. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.10.014.
14. Roumeguère T, Noyon C, Van Antwerpen P, Poelvoorde P, Bar I, Abdulsater F et al. Role of Myeloperoxidase in ROS Generation and Inflammation Response on Prostate Epithelial Cells. *Inflammation*. 2023;46(5):1859–1870. https://doi.org/10.1007/s10753-023-01846-x.
15. Claesson-Welsh L, Welsh M. VEGFA and tumour angiogenesis. *J Intern Med*. 2013;273(2):114–127.. https://doi.org/10.1111/joim.12019.
16. Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem*. 2014;156(1):1–10. https://doi.org/10.1093/jb/mvu031.
17. Kajiya K, Kajiya-Sawane M, Ono T, Sato K. Identification of an epidermal marker for reddened skin: vascular endothelial growth factor A. *J Dermatol*. 2017;44(7):836–837. https://doi.org/10.1111/1346-8138.13665.
18. Hayran Y, Lay I, Mocan MC, Bozduman T, Ersoy-Evans S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):348–354. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.055.
19. Son M, Park J, Oh S, Choi J, Shim M, Kang D, Byun K. Radiofrequency irradiation attenuates angiogenesis and inflammation in UVB-induced rosacea in mouse skin. *Exp Dermatol*. 2020;29(7):659–666. https://doi.org/10.1111/exd.14115.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Соболев, Н.Н. Потекаев, И.М. Корсунская**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Соболев, Н.Н. Потекаев, И.М. Корсунская**
Написание текста – **А.Г. Соболева, Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская**
Сбор и обработка материала – **Н.Г. Церикидзе, А.Г. Соболева, Л.Р. Сакания**
Анализ материала – **Н.Г. Церикидзе, А.Г. Соболева, Л.Р. Сакания**
Обзор литературы – **Н.Г. Церикидзе**
Статистическая обработка – **А.Г. Соболева, В.В. Соболев**
Редактирование – **А.Г. Соболева, Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.Н. Потекаев, И.М. Корсунская**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vladimir V. Sobolev, Nikolay N. Potekaev, Irina M. Korsunskaya**
Study concept and design – **Vladimir V. Sobolev, Nikolay N. Potekaev, Irina M. Korsunskaya**
Text development – **Anna G. Soboleva**, **Luiza R. Sakaniya, Natalia G. Tserikidze**
Collection and processing of material – **Anna G. Soboleva, Luiza R. Sakaniya, Natalia G. Tserikidze**
Material analysis – **Anna G. Soboleva, Luiza R. Sakaniya, Natalia G. Tserikidze**
Literature review – **Natalia G. Tserikidze**
Statistical processing – **Anna G. Soboleva**, **Vladimir V. Sobolev**
Editing – **Anna G. Soboleva**, **Luiza R. Sakaniya, Natalia G. Tserikidze**
Approval of the final version of the article – **Nikolay N. Potekaev, Irina M. Korsunskaya**

Информация об авторах:

Церикидзе Наталья Георгиевна, врач-дерматокосметолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; https://orcid.org/0000-0003-2758-4002, gn998@mail.ru
Соболева Анна Геннадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-9158-1933, annasobo@mail.ru
Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; https://orcid.org/0000-0003-4779-156X, vlsobolew@gmail.com
Сакания Луиза Руслановна, врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; https://orcid.org/0000-0003-2027-5987, sakania.luiz@yandex.ru
Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; президент Национального альянса дерматологов и косметологов; https://orcid.org/0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru
Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; https://orcid.org/0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru

Information about the authors:

Natalia G. Tserikidze, Dermatocosmetologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2758-4002, gn998@mail.ru
Anna G. Soboleva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Researcher, Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9158-1933, annasobo@mail.ru
Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, I.I. Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4779-156X, vlsobolew@gmail.com
Luiza R. Sakaniya, Dermatovenerologist, Cosmetologist, Trichologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; Junior Research Assistant, Dermatovenerologist, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2027-5987, sakania.luiz@yandex.ru
Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; President of the National Alliance of Dermatologists and Cosmetologists; https://orcid.org/0000-0002-9578-5490, klinderma@mail.ru
Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6583-0318, marykor@bk.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-335

Клинический случай / Clinical case

Нетакимаб в терапии псориатической эритродермии

Г.Н. Тарасенко[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-6504-4782, drtarasenko@yandex.ru

И.В. Патронов[1], patig64@yandex.ru

[1] Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, Красногорск, п. Новый, д. 1

[2] Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Псориаз рассматривают как системное иммуноассоциированное заболевание мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов. Страдают псориазом от 2 до 7% жителей планеты. Псориаз запускается, когда и факторы окружающей среды активируют плазмоцитоидные дендритные клетки, что приводит к выработке многочисленных провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерферон-γ, интерлейкин-17, ИЛ-22, ИЛ-23 и ИЛ-1β. Многие из этих цитокинов стимулируют гиперпролиферацию кератиноцитов, которая поддерживает хроническое воспаление. Наиболее тяжелая форма псориаза – псориатическая эритродермия – возникает в результате неблагоприятных экзогенных факторов, раздражающего лечения. Развивается эритродермия у 1,5–3% больных псориазом и поражает всю поверхность кожного покрова. Весь кожный покров приобретает ярко-красный цвет, с бурым оттенком, напряжен. С учетом недавних достижений в понимании воспалительной природы псориаза исследовательские усилия были сосредоточены на выяснении роли специфических провоспалительных цитокинов, которые участвуют в патогенезе заболевания, с целью разработки новых целенаправленных методов лечения. Для лечения псориатической эритродермии в медицине имеется широкий спектр наружных и системных средств. Несомненно, псориатическая эритродермия имеет все показания к назначению биологической терапии, особенно когда не поддается традиционным методам. Авторы статьи представили материал терапии псориатической эритродермии отечественным препаратом генно-инженерной биологической терапии (нетакимаб). Получен хороший клинический эффект, что открывает перспективу применения этого препарата. Приведен конкретный клинический пример успешного лечения.

Ключевые слова: псориатическая эритродермия, генно-инженерная биологическая терапия, пустулезный псориаз, псориатический артрит

Для цитирования: Тарасенко ГН, Патронов ИВ. Нетакимаб в терапии псориатической эритродермии. *Медицинский совет*. 2024;18(14):78–81. https://doi.org/10.21518/ms2024-335.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Netakimab in the treatment of psoriatic erythroderma

Grigory N. Tarasenko[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-6504-4782, drtarasenko@yandex.ru

Igor V. Patronov[1], patig64@yandex.ru

[1] National Medical Research Center of High Medical Technologies – the Central Military Clinical Hospital of A.A. Vishnevsky; 1, Novyy Settlement, Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia

[2] Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Psoriasis is considered as system immunoassociated disease of the multifactorial nature with dominating value in development of genetic factors. Suffer псориазом from 2 to 7% of inhabitants of a planet. Psoriasis it is started, when environment factors activate plasmocytoid dentrid cages that leads to development numerous proinflammatory citokines, including the factor некроза to a tumour FNO-α, interferon (IFN) γ, interleukin (IL) 17, IL-22, IL-23 and IL-1β. Many of these citokines stimulate hyperproliferation keratinocyes which supports a chronic inflammation. The heaviest form psoriasis – psoriatic erythroderma, results adverse экзогенных from the factors, irritating treatment. Develops erythroderma at 1.5–3% of patients псориазом which amazes all surface of an integument. All skin cover gets brightly red colour, with a brown shade, is strained. Taking into account recent achievements in understanding of the inflammatory nature psoriatic research efforts have been concentrated to finding-out of a role specific proinflammatory cytokines which participate in pathogenesis diseases, for the purpose of working out of new purposeful methods of treatment. For treatment psoriatic erythroderma in medicine there is a wide spectrum of external and system means. Undoubtedly, psoriatic erythroderma has all indications to appointment of biological therapy, especially when does not give in traditional methods. Authors of article have presented a therapy material psoriatic erythroderma, a domestic preparation of genno-engineering biological therapy of (netakimab). The good clinical effect that opens prospect of application of this preparation is gained. The concrete clinical example of successful treatment is resulted.

Keywords: psoriatichesky eritrodermiya, genetically engineered biological therapy, pustular psoriasis, psoriatic arthritis

For citation: Tarasenko GN, Patronov IV. Netakimab in the treatment of psoriatic erythroderma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):78–81. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-335.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Тарасенко ГН, Патронов ИВ, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1, 2]. Псориаз запускается, когда факторы окружающей среды активируют плазмоцитоидные дендритные клетки, что приводит к выработке многочисленных провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерферон-γ (ИФН), интерлейкин-17 (ИЛ), ИЛ-22, ИЛ-23 и ИЛ-1β. Многие из этих цитокинов стимулируют гиперпролиферацию кератиноцитов, которая поддерживает хроническое воспаление [3, 4].

Однако причины возникновения псориаза до сих пор не установлены. Считают, что псориазом страдают от 2 до 7% жителей планеты, а более 100 пусковых (триггерных) факторов способствуют возникновению псориаза у лиц с генетической к нему предрасположенностью [5]. Несмотря на значительное число исследований и появление новых лекарственных средств, проблема эффективной и рациональной терапии больных псориазом остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии [6].

Клинические проявления псориаза самые разнообразные: от высыпаний на коже до изменения ногтевых пластинок и поражения суставов.

В настоящее время выделяют несколько клинических форм [7]:

- Вульгарный (обыкновенный) псориаз.
  - экссудативный псориаз;
  - себорейный псориаз.
- Каплевидный псориаз.
- Пустулезный псориаз.
- Генерализованный псориаз Цумбуша.
- Акродерматит стойкий гнойный Аллопо.
- Пустулезный псориаз ладоней и подошв Барбера.
- Псориатическая эритродермия.
- Инверсный псориаз.
- Псориатический артрит.

Псориатическая эритродермия развивается в результате неблагоприятных экзогенных факторов и раздражающего лечения (например, использование для наружной терапии препаратов дегтя). Развивается эритродермия у 1,5–3% больных псориазом, которая поражает всю поверхность кожного покрова. Весь кожный покров приобретает ярко-красный цвет, с бурым оттенком, напряжен. На различных участках отек и инфильтрация выражены неодинаково. Отмечается резкое шелушение, волосы выпадают, увеличиваются лимфатические узлы, происходит деструкция ногтей. Клинические проявления псориатической эритродермии могут быть различными. Стрессовые ситуации также могут провоцировать псориатическую эритродермию [8, с. 771; 9].

Для лечения псориаза и конкретно для псориатической эритродермии в медицине имеется широкий спектр наружных и системных средств.

При выборе терапевтического режима важно сопоставить степень распространенности и тяжести заболевания с тем, как сам пациент воспринимает свое заболевание. В связи с этим необходимо отметить, что в недавнем исследовании установлено, что 40% пациентов были разочарованы неэффективностью получаемого лечения, а 32% считали свое лечение недостаточно агрессивным [8].

В настоящее время актуальным направлением при псориазе стала терапия биологическими агентами, которую по праву рассматривают как терапию XXI в. С учетом недавних достижений в понимании воспалительной природы псориаза исследовательские усилия сосредоточены на выяснении роли специфических провоспалительных цитокинов, которые участвуют в патогенезе заболевания, с целью разработки новых целенаправленных методов лечения [10].

Разработка новых биологических подходов к лечению основана на более глубоком понимании его патогенеза. Причем количество новых биологических препаратов, изучаемых на разных стадиях испытаний, с каждым годом быстро увеличивается. Это связано с тем, что биологические агенты позволяют поднять планку в достижении новых высоких целей терапии больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом [11]. Современная терапия тяжелого псориаза основана на применении новых терапевтических биотехнологий, т. н. биологических агентов: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, устекинумаб, голимумаб, секукинумаб, апремиласт, нетакимаб и др.

Данные об этих препаратах, освещение механизма их действия отражены в отечественных и зарубежных публикациях, по данным которых назначение биологических препаратов требует примерно 13% пациентов с псориазом [4, 12–16].

Несомненно, псориатическая эритродермия имеет все показания к назначению биологической терапии. Европейскими авторами на данный момент поддерживается последовательное применение инфликсимаба (антитела к ФНО-α) и этанерсепта (рецепторы к ФНО-α), комбинирующее быстрое начало ответа на лечение и более низкий риск развития нежелательных явлений во время поддерживающего лечения. Однако лечение следует начинать после нормализации температуры [17].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н. 1948 года рождения находилась на лечении в отделении с жалобами на наличие распространенных высыпаний на коже туловища, конечностей, волосистой части головы. Субъективно жжение и болезненность в области высыпаний. Диффузное поредение волос, поражение и изменения ногтей кистей, повышение температуры тела до 38–39 °С, общая слабость, сухость во рту.

Из анамнеза установлено, что страдает заболеванием кожи с 2013 г., когда впервые появились высыпания на коже ладонной поверхности кистей, подошвенной

● ***Рисунок 1.*** Пациентка Н. 1948 г. р. Клинические проявления заболевания при поступлении
● ***Figure 1.*** Patient N. born 1948. Clinical presentations of the disease on admission

● ***Рисунок 2.*** Пациентка Н. 1948 г. р. Клинические проявления после 3 введений нетакимаба
● ***Figure 2.*** Patient N. born 1948. Clinical presentations after three injections of netakimab

поверхности стоп, диагностирована хроническая экзема, лечилась амбулаторно с непродолжительным улучшением кожного процесса. В 2014 г. после проведения гистологического исследования установлен псориаз. Неоднократно лечилась в стационаре традиционными средствами с временным эффектом. В 2023 г. в течение нескольких месяцев появилось обострение псориаза, на коже туловища и конечностей с выраженным покраснением, сопровождающееся жжением, болезненностью, повышением температуры тела до 38–39 °С. Были назначены антибиотики, но состояние не улучшалось и пациентка госпитализирована в стационар.

При поступлении на коже туловища, конечностей на фоне выраженной инфильтрации, отека и застойной гиперемии отмечается обильное мелко- и крупнопластинчатое шелушение. Единичные пустулезные элементы. Классические симптомы псориаза «стеаринового» пятна, «терминальной» пленки, точечного кровотечения не определяются из-за разлитой гиперемии, отсутствия типичных псориатических папул и бляшек. Дермографизм стойкий красный (*рис. 1*).

При лабораторном обследовании отмечается лейкоцитоз – лейкоциты 29,2 × 10^9/л и ускоренное СОЭ 69 мм/ч. Со стороны других лабораторных исследований патологии не выявили. Из инструментальных методов исследования выполнили компьютерную томографию органов грудной клетки: воздушность легких неравномерно повышена. Легочный рисунок неравномерно усилен и деформирован за счет фиброзно-склеротических изменений. На этом фоне в нижней доле правого легкого и в передних отделах левого легкого визуализируются участки фибротизированной паренхимы, наиболее вероятно, как следствие перенесенных воспалительных процессов. «Свежих» очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено. Проходимость трахеи и бронхов не нарушена. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Плевральные полости свободны. Органы средостения без особенностей. Заключение: КТ-картина пневмофиброзных изменений. Лучевая нагрузка: 4 мЗв.

Проведено лечение: режим, диета, лоратадин, кальция глюконат, аскорутин, супрастин, в/в капельно глюкоза, фолиевая кислота, офлоксацин, максилак, нетакимаб по 120 мг на введение трехкратно, наружно противовоспалительные, кератопластические и разрешающие средства. Пациентка выписалась из отделения с хорошим клиническим эффектом. На коже туловища и конечностей гиперемия и инфильтрация отсутствует, на отдельных участках сохраняется застойная гиперемия (*рис. 2*). В настоящее время получает нетакимаб один раз в месяц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, описанный клинический случай показывает, что препарат нетакимаб у пациентки с псориатической эритродермией, которая тяжело поддавалась традиционным методам терапии, показал хороший клинический результат. Это открывает перспективу в лечении тяжелых форм псориаза.

Поступила / Received 20.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2024
Принята в печать / Accepted 20.07.2024

Список литературы / References

1. Кубанова АА, Кубанов АА, Самцов АВ, Аравийских ЕР. *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.* 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. Режим доступа: https://studfile.net/preview/6439905.
2. Тарасенко ГН, Паценко МБ, Алехнович АВ. Генно-инженерная биологическая терапия псориаза: перспективное направление в военно-медицинской организации. *Госпитальная медицина: наука и практика.* 2018;(1):75–78. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/saunpw..
Tarasenko GN, Patsenko MB, Alekhnovich AV. Genetically engineered biological psoriasis therapy: promising military medical direction. *Hospital Medicine: Science and Practice.* 2018;(1):75–78. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/saunpw.
3. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K, Grän F et al. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):97–110. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226340.
4. Сарсур ШХР, Руднева НС. Результаты сравнения эффективности применения адалимумаба и иксекизумаба в лечении псориаза. *Госпитальная медицина: наука и практика:* 2024;7(1):17–22. Режим доступа: https://www.3hospital.ru/media/newspapers/1_2024_сайт.pdf
Sarsur ShKhR, Rudneva NS. Results of comparing the effectiveness of adalimumab and ixekizumab in the treatment of psoriasis. *Hospital Medicine: Science and Practice.* 2024;7(1):17–22. (In Russ.) Available at: https://www.3hospital.ru/media/newspapers/1_2024_сайт.pdf
5. Молочков ВА, Бадокин ВВ, Альбанова ВИ, Волнухин ВА. *Псориаз и псориатический артрит.* М.: Товарищество научных изданий КМК; 2007. 300 с.

6. Кубанова АА (ред.). *Псориаз: клинические рекомендации*. М.: ДЭКС-Пресс; 2008. 56 с.
7. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM; Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. https://doi.org/10.1136/bmj.m1590.
8. Голдсмит ЛА, Кац СИ, Джилкрест БА, Паллер ЭС, Леффель ДД, Вольф К (ред.). *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. М.: Издательство Панфилова: БИНОМ, Лаборатория знаний; 2012. Т., 1168 с.
9. Скрипкин ЮК (ред.). *Кожные и венерические болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 544 с. Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970419939.html.
10. Gianfredi V, Casu G, Bricchi L, Kacerik E, Rongioletti F, Signorelli C et al. Epidemiology of psoriasis in Italy: burden, cost, comorbidities and patients' satisfaction. *Acta Biomed*. 2022;93(6):e2022332. https://doi.org/10.23750/abm.v93i6.13177.
11. Reich K, Griffiths C, Barker J, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A et al. Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with inflximab: a dermatology expert group consensus. *Dermatology*. 2008;217(3):268–275. https://doi.org/10.1159/000149970.
12. Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. General pustular psoriasis: a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol*. 2006;16(6):669–673. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229609.
13. Тарасенко ГН, Патронов ИВ. Клинический случай эффективного лечения вульгарного псориаза генно-инженерным биологическим препаратом у пациента с сердечной недостаточностью. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(25):28–30. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/7dd/effektivnaya_farmakoterapiya_dermatovenerologiya_i_dermatokosmetologiya_2_3_2022.pdf
Tarasenko GN, Patronov IV. A Clinical Case of Effective Treatment of Vulgar Psoriasis with a Genetically Engineered Biological Drug in a Patient with Heart Failure. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(25):28–30. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/7dd/effektivnaya_farmakoterapiya_dermatovenerologiya_i_dermatokosmetologiya_2_3_2022.pdf.
14. Тарасенко ГН, Патронов ИВ. Поражение ногтей при псориазе и возможности терапии. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2022;5(4):10–12. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/yaohia.
Tarasenko GN, Patronov IV. Gottron's carcinoid papillomatosos (clinical observation). *Hospital Medicine: Science and Practice*. 2022;5(4):10–12. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/yaohia.
15. Тарасенко ГН, Паценко МБ, Патронов ИВ, Кузьмина ЮВ. Биологическая терапия как перспектива лечения тяжелых форм псориаза. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(6):81–82. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/xypoeh.
Tarasenko GN, Patsenko MB, Patronov IV, Kuzmina YuV. Biological therapy as a perspective treatment of severe forms of psoriasis. *Military Medical Journal*. 2018;339(6):81–82. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/xypoeh.
16. Тарасенко ГН, Белякин СА, Рыжман НН, Кузьмина ЮВ. Антицитокиновая терапия тяжелых форм псориаза в многопрофильном госпитале. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013;16(1):30–33. Режим доступа: https://rjsvd.com/1560-9588/article/view/36773/24568.
Tarasenko GN, Belyakin SA, Ryzhman NN, Kuzmina YuV. Anticytokine therapy for severe psoriasis forms. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013;16(1):30–33. (In Russ.) Available at: https://rjsvd.com/1560-9588/article/view/36773/24568.
17. Weisenseel P, Prinz JC. Sequential use of inliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis. *Cutis*. 2006;78(3):197–199. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17036664.

Информация об авторах:

Тарасенко Григорий Николаевич, к.м.н., заведующий кожно-венерологическим отделением, заслуженный врач РФ, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, Красногорск, п. Новый, д. 1; доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; drtarasenko@yandex.ru

Патронов Игорь Викторович, врач-дерматовенеролог кожно-венерологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, Красногорск, п. Новый, д. 1; patig64@yandex.ru

Information about the authors:

Grigory N. Tarasenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department Skin and Venereology, Deserved Doctor of the Russian Federation, National Medical Research Center of High Medical Technologies – the Central Military Clinical Hospital of A.A. Vishnevsky; 1, Novyy Settlement, Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; Associate Professor of the Department of Chair of Skin and Venereal Illnesses with a Course of Cosmetology of Medical Institute of Continuous Formation, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; drtarasenko@yandex.ru

Igor V. Patronov, Dermatovenerologist the Department Skin and Venereology, National Medical Research Center of High Medical Technologies – the Central Military Clinical Hospital of A.A. Vishnevsky; 1, Novyy Settlement, Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; patig64@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-362

Оригинальная статья / Original article

Новые топические комбинации в терапии акне

О.А. Катханова[1,2], https://orcid.org/0000-0002-4537-401X, okathanova@mail.ru

[1] Клиника «Мир-О-Мед»; 350000, Россия, Краснодар, ул. Рашпилевская, д. 132

[2] Клиника Екатерининская; 350063, Россия, Краснодар, ул. Кубанская набережная, д. 37/1

Резюме

Введение. Терапевтические методы лечения акне предполагают как местную, так и пероральную терапию. Предпочтения в наружной терапии отдаются фиксированным комбинациям, воздействующим на все звенья патогенеза *acne vulgaris*.

Цель. Оценить эффективность и переносимость топического препарата Метрогил® А, содержащего адапален и метронидазол, в наружной терапии пациентов с акне легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы. В 2022 г. было проведено перспективное открытое рандомизированное одноцентровое сравнительное исследование. Под нашим наблюдением на базе клиники «Мир-О-Мед» (Краснодар) находились 60 пациентов: 19 мужчин и 41 женщина в возрасте от 18 до 45 лет с легкой и средней степенью тяжести акне. Пациенты первой группы получали фиксированную комбинацию адапалена 1,0 мг и метронидазола 10,0 мг (Метрогил® А); второй – фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и клиндомицина фосфата 1%; третьей – фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% геля; четвертой – адапален 0,1%. Отдельно сформированная пятая группа – это пациенты первой группы, продолжившие терапию еще 3 мес.

Результаты. После терапии у 6 (40%) пациентов первой группы отмечалась клиническая ремиссия, у 9 (60%) – значительное улучшение. Ухудшения состояния и отсутствия клинического эффекта в процессе терапии не наблюдалось. Комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) для лечения легкой и средней стадии акне сопоставима по эффективности с комбинацией адапалена и бензоилпероксида, на 10% превосходит эффективность терапии топическим адапаленом и на 30% – комбинацию с топическими антибиотиками.

Заключение. Полученные результаты показали высокую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата Метрогил® А, что позволяет использовать его в монотерапии и комбинации с другими средствами у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: акне, лечение, комбинации топических средств, ретиноиды, адапален, метронидзол

Для цитирования: Катханова ОА. Новые топические комбинации в терапии акне. *Медицинский совет*. 2024;18(14):82–92. https://doi.org/10.21518/ms2024-362.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

New topical combinations in acne therapy

Olga A. Katkhanova[1,2], https://orcid.org/0000-0002-4537-401X, okathanova@mail.ru

[1] Klinika Mir-O-Med; 132, Rashpilevskaya St., Krasnodar, 350000, Russia

[2] Klinika Ekaterininskaya; 37/1, Kubanskaya Naberezhnaya St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Therapeutic treatment modalities for acne involve both topical and oral medications. Fixed-dose combinations that affect all components of the pathogenesis of acne vulgaris are given preference among topical medications.

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of Metrogyl® a topical drug, containing adapalene and metronidazole, which is used as topical therapy in patients with mild to moderate acne.

Materials and methods. A prospective, open-label, randomized, single-centre comparative study was conducted in 2022. A total of 60 patients were subjected to the Mir-O-Med clinic-based observation (Krasnodar): 19 men and 41 women aged 18 to 45 years with mild to moderate acne. Group 1 received a fixed-dose combination of adapalene 1.0 mg and metronidazole 10.0 mg (Metrogyl® A); Group 2 – a fixed-dose combination of adapalene 0.1% and clindomycin phosphate 1%; Group 3 – a fixed-dose combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% gel; Group 4 – adapalene 0.1%. Group 5, a separately created group, included patients from Group 1, who continued therapy for another 3 months.

Results. After therapy, 6 (40%) patients from Group 1 archived clinical remission, and 9 (60%) patients found significant improvement. No deterioration in patients' condition or absence of clinical effects was observed during therapy. The combination of adapalene and metronidazole (Metrogyl® A) to treat mild to moderate acne is comparable in terms of efficacy to the combination of adapalene and benzoyl peroxide, 10% more efficient than topical adapalene therapy and 30% more efficient than topical antibiotics combination.

Conclusion. The obtained results showed high therapeutic efficacy, good tolerability and safety of Metrogyl® A, which allows to use it as monotherapy and as part of combination with other agents in patients with mild to moderate acne.

Keywords: acne, treatment, topical combinations, retinoids, adapalene, metronizole

For citation: Katkhanova OA. New topical combinations in acne therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):82–92. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-362.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

© Катханова ОА, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Акне представляет собой полиэтиологический, мультифакториальный дерматоз, в развитии которого ведущую роль играет генетический фактор, качественные и количественные изменения секреции кожного сала, нарушения кератинизации, микробиома и, несомненно, воспаление, присутствующее на всех стадиях заболевания [1–3]. Современные исследования значительно расширили данные о патогенезе акне. В последнее десятилетие особое внимание уделяется изучению клеточных, молекулярных и генетических механизмов возникновения дерматоза [4–6]. На основе полногеномного секвенирования у пациентов с акне выявлены определенные замены нуклеотидов (SNP), которые, по данным ряда авторов, являются факторами обмена андрогенов, воспалительной реакции и формирования рубцовых дефектов. В результате метаанализа подтверждена ассоциация полиморфизма 308G/A TNF при акне, также повышается экспрессия генов матриксных металлопротеиназ MMP1 и MMP3 [6, 7].

В настоящее время установлено, что акне является воспалительным дерматозом с ранним субклиническим формированием воспалительной реакции [4–7]. Патофизиологические механизмы инициации воспаления являются сложными и не до конца изученными. Показано, что клетки стромально-васкулярной фракции подвергаются воздействию эндокринологических/метаболических, а также воспалительных/иммунологических факторов, которые участвуют в дифференцировке себоцитов и липогенезе. Продукция кожного сала необходима, но не достаточна для патогенеза акне, а состав липидов кожного сала может влиять на воспаление. Семейство цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1 является ключевым фактором в развитии акне [7, 8].

Одним из патологический процессов, развивающихся при акне, является фолликулярный гиперкератоз, аберрантная десквамация и секреция медиаторов воспаления кератиноцитами. Установлено, что ИЛ-1 не только участвует в иммунном ответе, но и играет роль в пролиферации кератиноцитов. Также его повышенная экспрессия в зоне патологического процесса локально воздействует на эндотелиальные клетки и перифолликулярные кровеносные сосуды, что приводит к воспалительному каскаду. При этом ИЛ-1 индуцирует синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в себоцитах [5, 7–9].

В процессе колонизации кожи *Cutibacterium acnes* взаимодействует с клетками и компонентами врожденного иммунитета, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), антимикробные пептиды, рецепторы, активируемые протеазой (PAR), и MMP, усиливает секрецию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1α, -β, -6, -8, -12, фактор некроза опухоли-α и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, кератиноцитами, себоцитами и макрофагами человека. Кроме того, продукция антимикробных пептидов (LL-37, β-дефензина-2), цитокинов (ИЛ-1α) и MMP связана с повышенной экспрессией рецептора PAR-2, связанного с G-белком, в кератиноцитах кожи, пораженной акне. В дополнение к TLR-2 и -4 рецептор CD36, экспрессируемый на кератиноцитах, также участвует в распознавании *C. acnes* [5, 7–10].

Факторы окружающей среды, питание, стресс, бесконтрольное использование лекарственных и косметических средств влияют на тяжесть течения акне и зачастую являются триггерами заболевания [11]. Новые данные свидетельствуют о том, что сальные железы также участвуют в нейроэндокринной функции и реакции на стресс [4, 11]. Например, меланокортины (меланоцит-стимулирующий и адренокортикотропный гормон) и кортикотропин-рилизинг-гормон (в ответ на физиологический стресс) связываются с соответствующими рецепторами внутри сальных желез, стимулируя продукцию кожного сала. Инсулиноподобный фактор роста-1 может индуцировать стерол-ответный элемент, связывающий белок-1 (SREBP-1), который стимулирует липогенез в сальных железах. Преимущественная локализация акне на лице, высокая распространенность, хроническое течение, возможные осложнения значительно нарушают психоэмоциональное состояние пациентов.

Итак, важную роль в возникновении данного заболевания играет целый ряд взаимосвязанных патогенетических факторов, к которым, безусловно, относятся:

- нарушение качественных и количественных параметров кожного сала;
- изменения гормонального статуса;
- патологическая кератинизация фолликулярного канала;
- интенсивная колонизация определенными филотипами *C. acnes*;
- развитие воспалительной реакции.

Исходя из этого, лечение акне должно основываться на доказательных принципах и одновременно влиять на перечисленные механизмы [1–3, 12, 13].

Тактика лечения больных вульгарным акне определяется клинической формой и тяжестью заболевания, возрастом и полом пациента, сопутствующими заболеваниями, эффективностью предшествующей терапии, индивидуальными особенностями течения и длительностью рецидивов. Необходимо учитывать психосоциальное воздействие, возможность беременности, повышенный риск раздражения чувствительной кожи [1–3, 12, 13]. Терапевтические варианты лечения акне варьируют в назначении от местных до пероральных препаратов. Рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам является общемировой проблемой. Монотерапия топическими антибиотиками приводит не только к неудачам в терапии акне, но также переносу факторов резистентности другим бактериям и появлению мультирезистентных штаммов микробиома кожи [1–3, 12].

На основании клинических исследований, обзоров, рекомендаций ретиноиды обладают комплексным действием и обоснованно занимают лидирующие позиции в терапии акне различной степени тяжести, а также профилактике рецидивов и коррекции поствоспалительных изменений [14]. Данные препараты можно использовать в качестве монотерапии или в сочетании с другими средствами [14–18]. Мультимодальный подход, при котором используют ресурсы, направленные против двух или более фундаментальных патогенных факторов, являются основной стратегией в случаях легкой и умеренной интенсивности акне [1, 2, 18].

Рассматривая акне как хронический воспалительный дерматоз, при котором воспаление имеет многофакторное решающее значение для всех типов поражений, можно предположить, что средства с противовоспалительным действием будут приоритетными и эффективными на всех стадиях поражения, хотя и через различные механизмы. К таким препаратам относится новая комбинация адапалена и метронидазола Метрогил® А, лекарственная форма – гель для наружного применения, состав на 1 г препарата: действующие вещества – адапален 1,0 мг, метронидазол 10,0 мг[1].

Адапален – метаболит ретиноида, который действует на патологический механизм развития *acne vulgaris*, является сильным модулятором клеточной дифференцировки и кератинизации и обладает комедонолитической и противовоспалительной активностью. Механизм действия адапалена основан на взаимодействии со специфическими γ-рецепторами эпидермальных клеток кожи. В результате действия адапалена происходит снижение сцепленности эпителиальных клеток в устье сально-волосяного фолликула и уменьшение образования микрокомедонов. Адапален оказывает противовоспалительное действие *in vivo* и *in vitro*, воздействуя на факторы воспаления путем ингибирования миграции лейкоцитов в очаге воспаления, угнетает хемотактический и хемокинетический ответ полиморфноядерных лейкоцитов человека и подавляет метаболизм арахидоновой кислоты до медиаторов воспаления, AP-1-факторы и экспрессию Toll-подобных рецепторов [14, 18].

Метронидазол – противопротозойный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий. Активен в отношении простейших, грамотрицательных и некоторых грамположительных анаэробов [19–22]. При наружном применении концентрация метронидазола в месте нанесения геля значительно выше, чем в плазме крови.

Современные данные по изучению дерматокинетики топического метронидазола открывают новые горизонты понимания интегрального терапевтического действия препарата за счет неантибиотического, т. е. противовоспалительного и других предполагаемых эффектов [22–24]. Механизмы, с помощью которых метронидазол купирует воспаление пораженных участков кожи у пациентов с розацеа и акне, по-прежнему малоизучены и требуют продолжения фундаментальных и клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения лекарственного средства.

Цель исследования – сделать сравнительную оценку эффективности и переносимости топического препарата Метрогил® А, содержащего адапален и метронидазол, в наружной терапии пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне.

Задачи исследования:

- изучить терапевтическую эффективность исследуемого препарата Метрогил® А;
- изучить переносимость и возможные побочные явления/реакции исследуемого препарата Метрогил® А;
- изучить эффективность и безопасность препарата в сравнении с адапаленом, фиксированными комбинациями адапалена и клиндамицина и адапалена и бензоилпероксида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2022 г. было проведено проспективное открытое рандомизированное одноцентровое сравнительное исследование. Под нашим наблюдением на базе клиники «Мир-О-Мед» (Краснодар) находились 60 пациентов: 19 (32%) мужчин и 41 (68%) женщина в возрасте от 18 до 45 лет с легкой и средней степенью тяжести акне (*рис. 1*). Настоящее исследование проводили в соответствии с этическими принципами, все пациенты давали письменное информированное согласие.

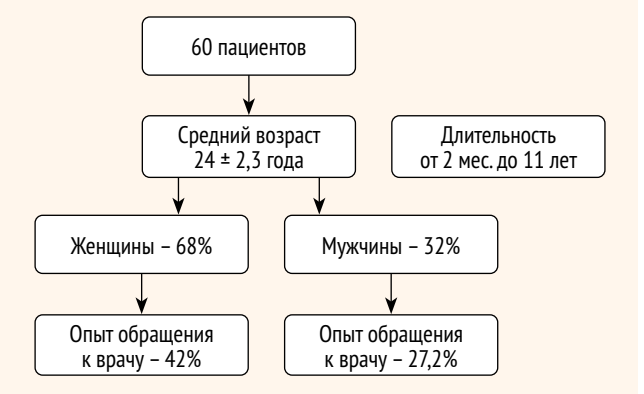
Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов – от 18 до 45 лет;
- диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – L70.0 Угри обыкновенные (*acne vulgaris*);
- степень тяжести акне – легкая и средняя;
- письменно фиксированное согласие пациентов.

Критерии исключения из исследования:

- возраст до 18 лет;
- тяжелая степень акне;
- наличие декомпенсированной хронической патологии;
- аллергологически осложненный анамнез;
- 1-й и 4-й фототип кожи;
- наличие психических заболеваний;
- беременность;
- алкогольная зависимость или употребление наркотиков в период 12 мес. до начала исследования;
- злокачественные новообразования кожи;
- лечение системными антибактериальными препаратами в течение 1 мес. до начала исследования;

Рисунок 1. Характеристика пациентов
Figure 1. Characteristics of the patients



[1] Государственный реестр лекарственных средств. Метрогил® А. Номер ЛП-№(005654)-(РГ-RU), дата регистрации 10.06.2024. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d3ff328-de9d-4aff-a57a-5595aa3a4e69.

- лечение топическими средствами, рекомендованными для лечения акне, более 2 нед.;
- отказ пациента или участие в других клинических исследованиях;
- наличие гиперчувствительности к компонентам препарата;
- сопутствующие заболевания или острые состояния, способные повлиять на результаты настоящего исследования.

Дальнейшая рандомизация по четырем группам наблюдения осуществлялась двойным слепым способом независимо от врача и пациента с помощью генератора случайных чисел и кодировалась соответствующим образом:

- пациенты первой группы (n = 15) в качестве наружной терапии получали фиксированную комбинацию адапалена 1,0 мг и метронидазола 10,0 мг (Метрогил® А);
- во второй группе (n = 15) пациенты получали терапию фиксированной комбинацией адапалена 0,1% и клиндомицина фосфата 1%;
- в третьей группе (n = 15) пациенты получали терапию фиксированной комбинацией адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% геля;
- в четвертая группе (n = 15) получали адапален 0,1%;
- пациенты пятой группы (n = 15) – это пациенты первой группы, которые продолжили терапию в течение 3 мес.

Схемы назначения исследуемого и референтных препаратов

Все исследуемые препараты назначали 1 раз в сутки вечером тонким слоем на все лицо в течение 3 мес. После завершения основного срока наблюдения (90 дней) пациенты первой группы продолжили терапию еще в течение 3 мес., и общий период наблюдения составил 6 мес. (180 дней). Для ежедневного ухода за кожей в течение всего времени терапии всем пациентам независимо от группы наблюдения рекомендовалось использовать деликатные очищающие средства для сухой и чувствительной кожи, увлажняющие средства и в солнечное время года или при пребывании на солнце фотозащитные средства. В ходе наблюдения на визите проводился осмотр пациента, расчет индекса тяжести акне, себуметрия, анкетирование по шкалам качества жизни, оценка соблюдения пациентом схемы лечения и субъективное отношение к ходу терапии, нежелательных явлений (НЯ).

Для оценки терапевтической эффективности исследуемого средства были использованы следующие показатели.

Оценка степени тяжести акне – индекс общей тяжести угревой болезни (ОТУ), отражающий вид и количество характерных для акне морфологических элементов.

Индекс IGA (Investigator's Global Assessment) по степени тяжести от 0 до 5. Динамика показателей IGA оценивалась для выявления терапевтического эффекта. Так, снижение индекса IGA на 95–100% расценивалось как клиническая ремиссия, на 90–94% – значительное улучшение, на 80–89% – улучшение, на 50–79% – незначительное улучшение, менее чем на 50% – без эффекта, увеличение не менее чем на 10% от исходных значений – ухудшение.

Дерматологический индекс акне (ДИА), который позволяет стандартизировать оценку степени тяжести акне. Он представляет собой сумму баллов, которая количественно выражает каждый из основных симптомов акне: комедоны, папулы, пустулы, узлы. Максимальный индекс ДИА 12 соответствовал 15 баллам. Клиническое выздоровление соответствовало полному разрешению акне-элементов, а клиническое улучшение – уменьшению индекса ДИА на 50% и более.

Изучение качества жизни пациентов проводилось методом анкетирования с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), Кардиффского индекса социальной дезадаптации (Cardiff Acne Disability Index – CADI) и APSEA (Assessment of Psychological and Social Effect of Acne). Для оценки *ДИКЖ* применялась анкета, состоящая из 10 вопросов, которые показывают связь с различными аспектами жизни пациента: чем выше индекс, тем ниже качество жизни. Максимальная сумма баллов может равняться 30 (*табл. 1*).

Индекс CADI состоит из 5 вопросов, отражающих влияние угревой болезни на жизненные функции и психологическую адаптацию. Оценка проводилась в баллах от 0 до 3, где 3 – наивысшая степень отрицательного влияния болезни на структурный компонент качества жизни пациента, максимальная сумма баллов – 15.

Шкала APSEA была разработана для оценки психологического и социального эффекта акне. Позволяет оценить влияние акне на повседневную жизнь человека, его настроение и самооценку. Опросник включает 15 вопросов. Минимальное количество баллов за тест – 0, максимальное – 144, при этом чем больше сумма баллов, тем сильнее акне снижает качество жизни пациента.

Оценка чувствительности проводилась согласно шкале Лорана Мизери, которая состоит из 10 различных ощущений (критериев чувствительности), оцениваемых по десятибалльной шкале:

1) раздражимость кожи,
2) ощущение покалывания,
3) жжение,
4) ощущение тепла,
5) ощущение стягивания,
6) зуд,
7) боль,
8) общий дискомфорт,

Таблица 1. Интерпретация значений дерматологического индекса качества жизни
Table 1. Interpretation of Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores

Показатель, баллы	Степень влияния на качество жизни
0–1	Нет влияния на жизнь пациента
2–5	Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6–10	Заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11–30	Заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21–30	Заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

9) ощущение прилива крови,
10) покраснение.

Оценка переносимости терапии. Ожидаемые побочные эффекты при лечении топическими ретиноидами включают покраснение, шелушение, сухость и саднение/жжение. Данные параметры оценивали при каждом визите по шкале от 0 (отсутствие) до 3 (тяжелое). Переносимость препарата также предлагалось оценить пациенту самостоятельно по 5-балльной шкале:

- отлично – побочные реакции не отмечались;
- хорошо – наблюдались единичные случаи незначительных побочных эффектов, которые проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата;
- удовлетворительно – наблюдались множественные случаи нежелательных побочных реакций, которые требовали обращения к врачу и назначения дополнительной медикаментозной терапии, но не требовали отмены препарата;
- неудовлетворительно – развивались серьезные побочные реакции, оказывающие отрицательное влияние на состояние пациента, требующие отмены препарата, дополнительных медикаментозных мероприятий и прекращения участия пациента в данном исследовании.

НЯ определяли как любой неблагоприятный и непредусмотренный признак, симптом или заболевание, временно ассоциированное с применением лекарственного (исследуемого) продукта, связанные или несвязанные с препаратом исследования. Тяжесть НЯ оценивали как легкую, умеренную или тяжелую, отношение НЯ к препарату исследования – как связанное (вероятно, возможно или определенно) или несвязанное (маловероятно или определенно).

Оценка индекса терапевтической эффективности. Клиническую эффективность терапевтических мероприятий в группах оценивали по абсолютному и относительному количеству различных исходов и шкале эффективности терапии в баллах:

- ухудшение – в процессе лечения наблюдается утяжеление кожного процесса, развитие осложнений и побочных эффектов, появление новых высыпаний на фоне уже имеющихся – 1 балл;
- отсутствие клинического эффекта – проводимая терапия не обеспечивает позитивных изменений клинических данных, имевших место до начала лечения, – 2 балла;
- улучшение – частичный регресс (не менее 50%) воспалительных акне-элементов – 3 балла;
- значительное улучшение – полное отсутствие субъективных ощущений, регресс не менее 70% воспалительных акне-элементов – 4 балла;
- клиническая ремиссия – полное отсутствие жалоб со стороны пациента, полный регресс морфологических элементов сыпи в очагах поражения и отсутствие свежих высыпаний – 5 баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил 24 ± 2,3 года (M ± m), из них 68% – женщины (n = 41), 32% – мужчины (n = 19). Длительность заболевания варьировала от 2 мес. до 11 лет. Все пациенты предъявляли жалобы на появление высыпаний преимущественно на коже лица и в себорейных зонах туловища (грудь и межлопаточная область). Помимо этого, 76% пациентов жаловались на повышенное салоотделение, болезненность в области высыпаний зафиксирована у 40%, зуд при появлении новых элементов – у 12%. Распределение больных акне с учетом триггерных факторов свидетельствует, что почти у 3/4 (70,6%) пациентов обострение наблюдалось после нервного стресса, реже (34,6%) этому способствовал тот или иной алиментарный фактор и употребление алкоголя (28,1%). Лекарственные препараты и использование косметических средств были причиной обострения у 23,8% чел., смена климата – у 17%, патология желудочно-кишечного тракта – у 19,7%. У 1/4 женщин (26,4%) обострение было связано с менструальным циклом. При анализе анамнестических данных выявлено, что женщины достоверно чаще мужчин в прошлом обращались к врачу-дерматологу или косметологу по поводу акне (37,2 и 26,2% соответственно). При оценке фототипа кожи большинство пациентов имели 3-й фототип кожи по шкале Фитцпатрика (65,2%), 35,8% – 2-й фототип. Обращает на себя внимание тот факт, что у 22% исследуемых лиц уровень чувствительности кожи был повышен, что может быть связано с неправильным уходом, сезонностью и в свою очередь быть причиной НЯ.

При анализе показателя IGA до начала лечения были получены следующие результаты:

- у 13% (n = 8) пациентов была диагностирована первая степень акне – минимальные клинические проявления;
- у 20% (n = 12) – легкая (2-я);
- у 67% (n = 40) – умеренная степень (3-я) выраженности клинических проявлений.

Индекс ОТУ составил от 12 до 48 баллов при среднегрупповом показателе 23,8 ± 1,6. Средние показатели выделения кожного сала составили 221,27 ± 14,23 и 207,9 ± 12,24 нг/см^2 ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с эталоном.

Исходные значения ДИА, которые были оценены до лечения у 60 больных акне, колебались в пределах от 3 до 12 баллов. При этом у 20 (33%) пациентов ДИА был равен менее 5 (легкая степень тяжести), у 40 (67%) колебался в пределах от 6 до 10 (средняя степень тяжести). Средние значения ДИА при легкой степени акне составили 4,13 ± 1,43 балла, при средней степени тяжести – 8,39 ± 2,61 балла. Среднее значение для группы наблюдения составило 7,2 ± 1,2.

Нарушения психоэмоционального статуса разной степени выраженности наблюдали у 75% пациентов (n = 45). У большинства из них выявлялись депрессивно-тревожные тенденции и снижение уровня качества жизни. Более выраженное снижение качества жизни наблюдали у пациентов более молодого возраста (18–20 лет). В наибольшей степени у пациентов страдали параметры качества жизни, отражающие влияние симптомов кожного заболевания (2,9 ± 0,4 балла), ежедневную деятельность (2,2 ± 0,4 балла) и межличностные отношения (1,95 ± 0,7 балла). При этом показатели ДИКЖ не коррелировали со степенью тяжести заболевания, т. е. степень снижения качества жизни не соответствовала тяжести клинических проявлений акне.

В результате проведенной терапии во всех группах была отмечена положительная динамика состояния кожного процесса, однако эффективность, переносимость и стабильность терапевтического эффекта были различными.

Динамика индекса тяжести акне исходно и через 1, 2, 3 мес. от начала исследования представлена в *табл. 2*. Данные показывают, что в первый месяц на фоне проведенной терапии наблюдалось снижение средних значений ДИА во всех исследуемых группах более чем на 27%.

Таблица 2. Показатели динамики дерматологического индекса акне в группах наблюдения в результате лечения
Table 2. Changes in Acne DLQI scores resulting from treatment in the study groups

Период наблюдения	Снижение индекса от начала терапии			
	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 15)
Средний показатель до лечения	7,2 ± 1,2			
Через 1 месяц	4,7 (34%)	4,1 (42%)	4,4 (38%)	5,1 (28%)
Через 2 месяца	3,4 (52%)	4 (44%)	3 (58%)	3,6 (49%)
Через 3месяца	1,8 (75%)	3 (58%)	1,4 (80%)	2,4 (66%)

Наибольшая доля регресса индекса ДИА (42%) отмечен у пациентов второй группы, получавших в качестве терапии фиксированную комбинацию адапалена и клиндамицина. Напротив, наименьший уровень снижения показателя регистрировался в группе пациентов, получающих только топический адапален, – 28%.

Анализируя, каким образом происходило снижение числа как невоспалительных, так и воспалительных элементов во всех группах наблюдения, на *рис. 2* видно, что во второй группе снижение показателя ДИА происходило в большей мере из-за регресса пустул. Но в дальнейшем максимальный регресс индекса ДИА – 80 и 75% – отмечен у пациентов третьей и первой групп наблюдения, получавших фиксированную комбинацию адапалена и бензоилпероксила и адапалена и метронидазола соответственно, что можно объяснить взаимодополняющим, синергическим действием основных средств, входящих в состав используемых препаратов, и отсутствием развития резистентности (*рис. 3*).

При анализе показателя IGA до начала лечения были получены следующие результаты: у 13% (n = 8) пациентов была диагностирована первая степень акне (минимальные клинические проявления), у 20% (n = 12) – легкая (2-я) и у 67% (n = 40) – умеренная степень выраженности

Рисунок 2. Динамика регресса основных элементов
Figure 2. Changes in principle component regression (PCR)

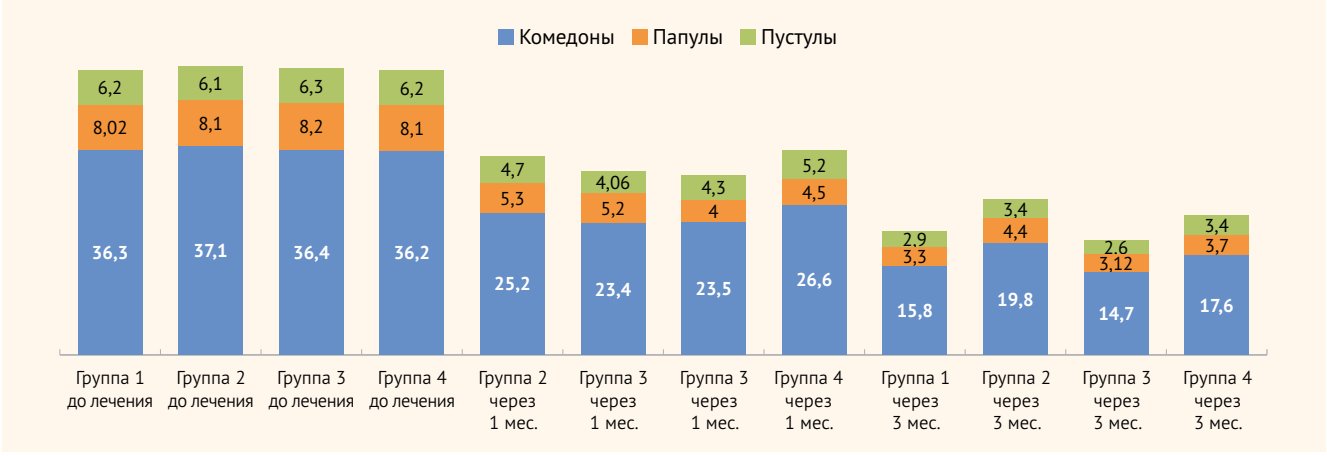


Рисунок 3. Оценка результатов дерматологического индекса акне по группам
Figure 3. Assessment of Acne DLQI scores by groups

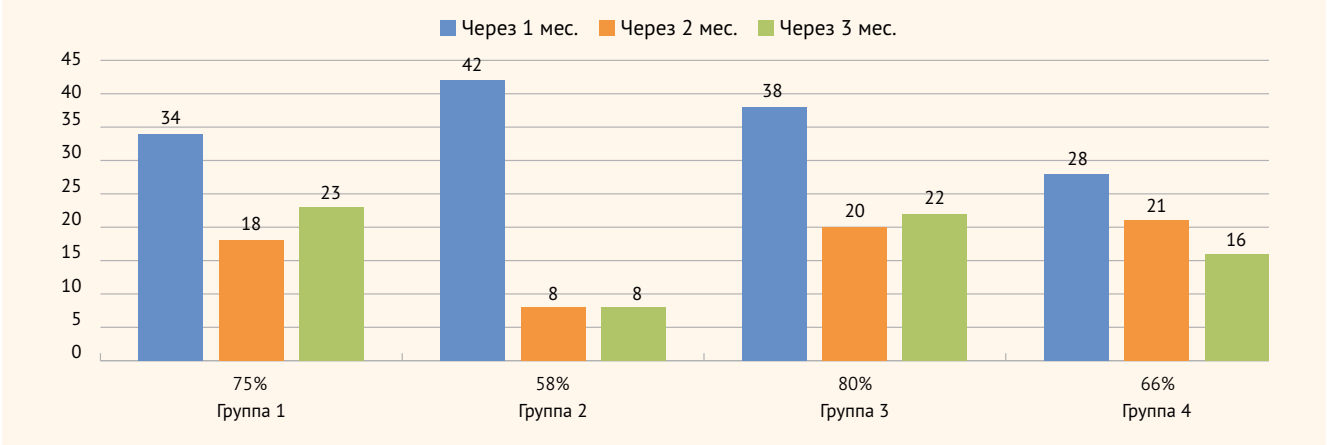


Рисунок 4. Динамика индекса IGA после терапии
Figure 4. Changes in IGA scores after therapy

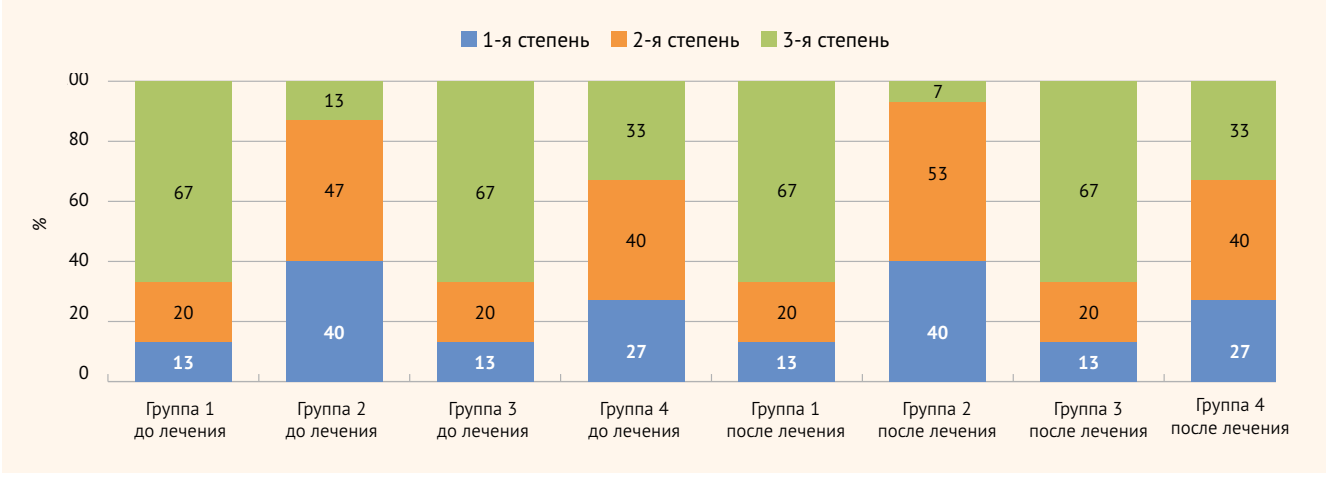
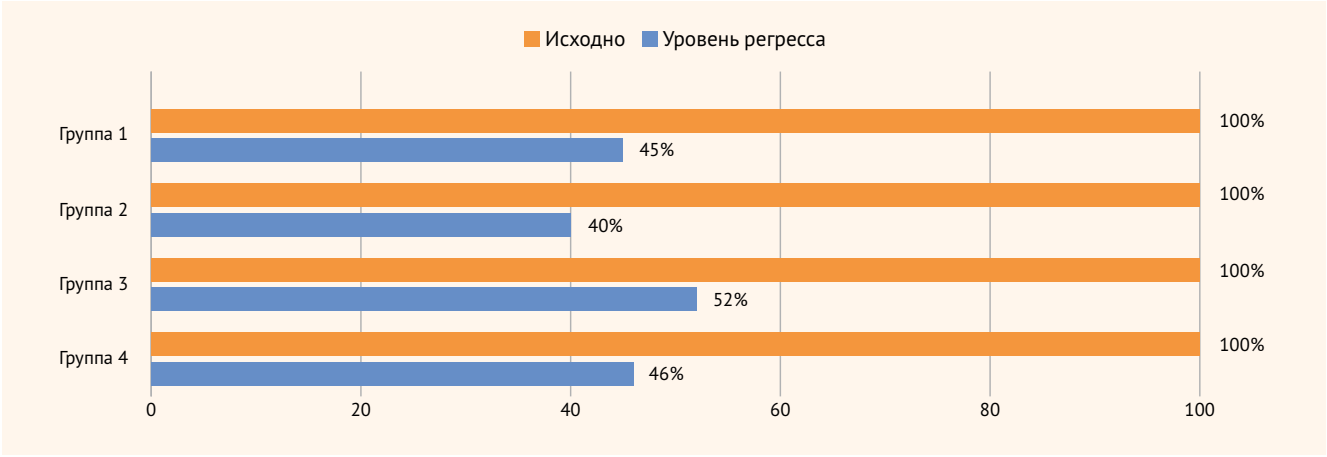


Рисунок 5. Динамика показателя себуметрии
Figure 5. Changes in sebumetry measurements

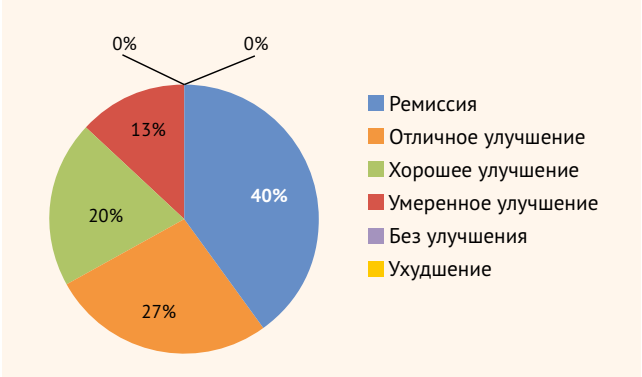


клинических проявлений. Распределение внутри групп исследования спустя 3 мес. наблюдения за пациентами представлено на *рис. 4*.

Параллельно с регрессом элементов сыпи происходили изменения уровня секреции кожного сала. Во всех группах при использовании топических средств наблюдалось выраженное снижение секреции кожного сала. Наибольший уровень отмечался в первый месяц терапии. Максимальным этот показатель был у лиц третьей группы – более 30%. Однако быстрое снижение продукции себума приводит к более выраженным симптомам сухости и эритемы на начальном этапе терапии (*рис. 5*).

Индекс ОТУ составил от 12 до 48 баллов при среднегрупповом показателе 23,3 ± 1,6. Таким образом, после проведения курса топической терапии у 6 (40%) пациентов первой группы отмечалась клиническая ремиссия, у 9 (60%) – значительное улучшение, и умеренное улучшение, ухудшение и отсутствие клинического эффекта в процессе терапии не наблюдались. При оценке индекса терапевтического эффекта по окончании периода наблюдения были констатированы результаты у пациентов первой группы, отраженные на *рис. 6*. На втором этапе исследования пациенты первой группы продолжили

Рисунок 6. Оценка индекса терапевтического эффекта у пациентов первой группы (n = 15) в результате лечения
Figure 6. Assessment of the therapeutic effect index scores resulting from treatment in patients from Group 1 (n = 15)



использовать Метрогил® А. При анализе результатов лечения через 24 нед. клиническая эффективность существенно повысилась – на 57% – по сравнению с 3-месячным курсом лечения (*табл. 3*).

Детальный анализ ДИКЖ (*табл. 4*), проведенный в группах до и после лечения, продемонстрировал

Таблица 3. Сравнение клинической эффективности терапии фиксированной комбинацией адапалена и метронидазола через 12 и 24 недели, n (%)
Table 3. Comparison of the clinical efficacy of fixed-dose adapalene-metronidazole combination therapy at 12 and 24 weeks, n (%)

Показатель, баллы	12 недель терапии	24 недели терапии
1 (ремиссия)	6 (40%)	11 (73,3%)
2 (отличное улучшение)	4 (27%)	3 (20%)
3 (хорошее улучшение)	3 (20%)	1 (6,7%)
4 (умеренное улучшение)	2 (13%)	0 (0)
5 (без улучшения)	0 (0)	0 (0)
6 (ухудшение)	0 (0)	0 (0)

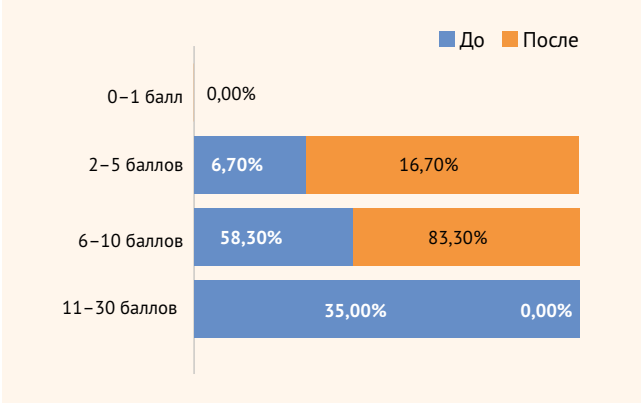
Таблица 4. Динамика показателя дерматологического индекса качества жизни до и после терапии, n (%)
Table 4. Changes in DLQI scores before and after therapy, n (%)

Показатель, баллы	До лечения	После лечения
0–1	0 (0)	0 (0)
2–5	4 (6,7%)	10 (16,7 ± 3,3%)
6–10	35 (58,3 ± 2%)	50 (83,3 ± 3,3%)
11–30	21 (35 ± 2,3%)	0 (0)

Таблица 5. Анализ качества жизни по сферам
Table 5. Analysis of the patients' quality of life by life spheres

Средний показатель, баллы	До лечения	Через 1 месяц	После лечения
Симптомы и ощущения	2,8 ± 0,2	3,0 ± 0,4	1,4 ± 0,8
Ежедневная деятельность	1,6 ± 0,3	2,9 ± 0,3	1,3 ± 0,2
Отдых и досуг	1,5 ± 0,4	2,3 ± 0,3	1,1 ± 0,4
Работа и учеба	1,4 ± 0,2	2,3 ± 0,3	0,7 ± 0,4
Межличностные отношения	2,6 ± 0,24	2,3 ± 0,3	1,4 ± 0,1
Влияние терапии	1,3 ± 0,5	1,9 ± 0,4	1,2 ± 0,2

Рисунок 7. Дерматологический индекс качества жизни в процессе терапии
Figure 7. DLQI scores in the course of therapy



существенное и позитивное влияние различных схем терапии на качество жизни участников исследования.

При анализе динамики показателя ДИКЖ (*рис. 7*) было отмечено, что до начала лечения во всех исследуемых группах заболевание оказывало сильное (6–10) и чрезвычайно сильное (11–30 баллов) влияние на качество жизни пациентов. Средний показатель составлял 11,2 ± 2,03 балла. В наибольшей степени страдали параметры ДИКЖ, отражающие влияние симптомов заболевания (2,8 ± 0,2 балла) и затрагивающие межличностные отношения (2,6 ± 0,24 балла). Обращают на себя внимание высокие значения баллов, показывающие негативное влияние терапии на повседневную жизнь исследуемого контингента (1,3 ± 0,5). Средние значения баллов по оцениваемым сферам жизни приведены в *табл. 5*. Спустя 1 мес. терапии показатели практически во всех исследуемых категориях повысились. Это, возможно, объясняется побочными эффектами, которые развились у большинства пациентов на начальном этапе лечения. По мере проведения лечебных мероприятий, адаптации к ним, уменьшения и разрешения симптомов заболевания повышалось и качество жизни. Средний показатель ДИКЖ через 3 мес. у пациентов первой группы составил 7,1 ± 0,2 и снизился по сравнению с исходным уровнем на 36%, второй группы – 7,6 ± 0,3, на 32%, третьей группы – 7,1 ± 0,5, на 37%, четвертой группы – 7,3 ± 0,2, на 34% соответственно.

При удлинении сроков терапии в первой группе пациентов заметно улучшаются показатели качества жизни, что имеет выраженную корреляцию с изменением внешнего вида, регрессом высыпаний. Динамика индекса представлена в *табл. 6*, из которой видно, что значительно увеличилась доля пациентов с отсутствием (53,3%) и низким влиянием (33,3%) заболевания на повседневную жизнь. При оценке психологического и социального влияния акне с помощью опросника APSEA у всех исследуемых пациентов при первичном осмотре и через 3 мес. после начала лечения были получены показатели, отраженные на *рис. 8*.

При исследовании качества жизни с помощью индекса CADI после окончания курса лечения у пациентов, включенных в исследование, в значительной степени изменились индивидуальные показатели индекса, что можно расценивать как снижение негативного влияния дерматоза на качество жизни пациентов (*табл. 7*).

Анализ переносимости монотерапии топическими препаратами, содержащими адапален, показал следующие нежелательные реакции: обострение в начале терапии (80%), ретиноевый дерматит (60%), повышенная фоточувствительность кожи (40%). Ожидаемые признаки и симптомы раздражения кожи (покраснение, шелушение, сухость и саднение/жжение) оценивали по шкале от 0 (отсутствие) до 3 (тяжелое) при каждом визите (*табл. 8*). Наибольшее количество пациентов с НЯ регистрировалось в 1-й месяц терапии и после этого непрерывно снижалось. Ожидаемые признаки и симптомы местного раздражения кожи по тяжести были от легких до умеренных (*рис. 9*).

В связи с тем что часть наблюдений пациентов пришлась на летний период, сопровождающийся высокой

Таблица 6. Сравнение динамики индекса качества жизни в первой группе после терапии фиксированной комбинацией адапалена и метронидазола через 12 и 24 недели
Table 6. Comparison of changes in quality of life index scores in Group 1 after fixed-dose adapalene-metronidazole combination therapy at 12 and 24 weeks

Показатель, баллы	До лечения	После 3 мес. лечения	После 6 мес. лечения
0–1	0 (0)	0 (0)	8 (53,3%)
2–5	1 (6,7%)	3 (20%)	5 (33,3%)
6–10	8 (53,3%)	12 (80%)	2 (13,3%)
11–30	6 (40%)	0 (0)	0 (0)

Рисунок 8. Показатели индекса APSEA в процессе терапии
Figure 8. APSEA index scores in the course of therapy

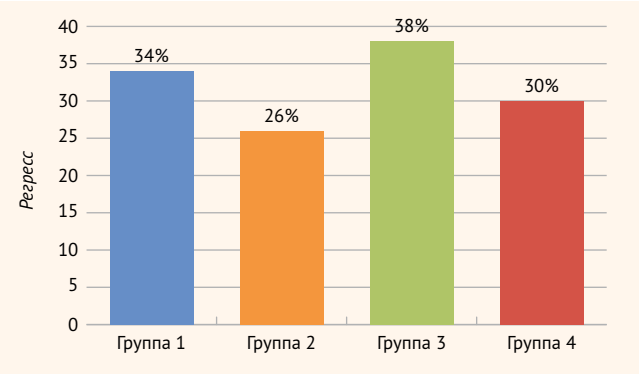
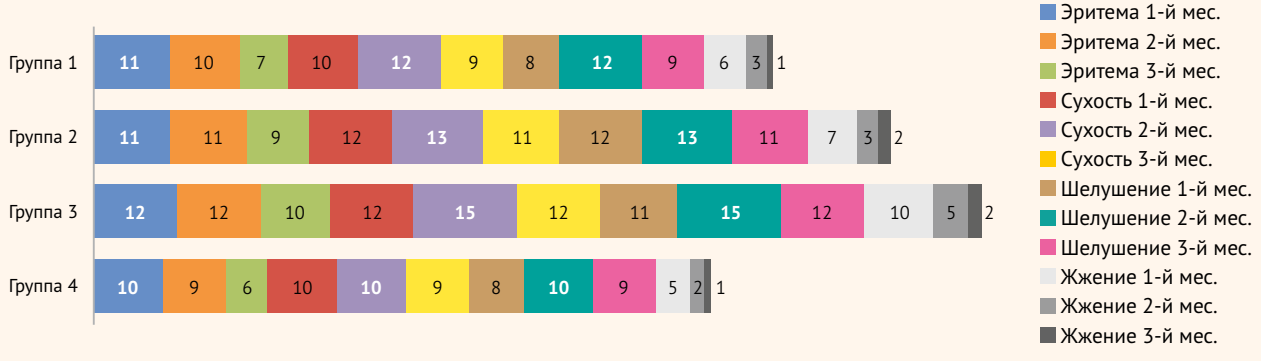


Таблица 7. Показатели индекса CADI в процессе терапии
Table 7. CADI index scores in the course of therapy

Индекс CADI, баллы		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
11–15	Значительно снижен	13,3	0	13,3	6,7	13,3	0	13,3	6,7
6–10	Умеренно снижен	33,3	6,7	33,3	20,0	33,3	13,3	33,3	20,0
2–5	Незначительно снижен	46,7	60,0	46,7	60,3	46,7	66,7	46,7	60,3
0–1	Без изменений	6,7	33,3	6,7	13,3	6,7	20,0	6,7	13,3

Рисунок 9. Динамика нежелательных явлений в процессе терапии
Figure 9. Changes in adverse events in the course of therapy



экспозицией ультрафиолета, это позволило оценить переносимость используемых средств. Необходимо заметить, что всем пациентам во избежание побочных эффектов следовало:

- проверять переносимость препарата на отдельном участке кожи;
- не допускать инсоляции;
- не назначать препарат одновременно с другими фотосенсибилизаторами (духами, лосьонами для тела);
- использовать фотопротекцию.

Несмотря на рекомендации, после пребывания на солнце (прогулки, поездки на море, езда на велосипеде), реакция обострения регистрировалась у 13,3% пациентов первой и четвертой группы, у 26,7% второй и третьей группы.

Применение комбинации адапалена и метронидазола (Метрогил® А) в терапии легкой и средней форм акне является эффективным и безопасным и соответствует требованиям современных принципов лечения (*рис. 10*).

Фиксированная комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) для лечения легкой и средней стадии акне сопоставима по эффективности с фиксированной комбинацией адапалена и бензоилпероксида, на 10% превосходит эффективность терапии топическим адапаленом и на 30% – комбинацией с топическими антибиотиками.

Комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) позволяет профилактировать развитие резистентности микрофлоры, более избирательно и деликатно воздействовать на анаэробную флору и микробиом в целом.

Комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) переносится лучше (действует мягче, а эритема, саднение/жжение, сухость менее выражены) на 25%, чем комбинация адапалена и бензоилпероксида и адапалена и клиндамицина фосфата.

● ***Рисунок 10.*** Динамика клинической картины в процессе терапии препаратом Метрогил®А
● ***Figure 10.*** Changes in clinical findings in the course of Metrogyl®A therapy

● ***Таблица 8.*** Оценка нежелательных явлений, n (%)
● ***Table 8.*** Assessment of adverse events, n (%)

Этап лечения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Эритема				
1-й месяц	11 (73,3%)	11 (73,3%)	12 (80%)	10 (66,7%)
2-й месяц	10 (66,7%)	11 (73,3%)	12 (80%)	9 (60%)
3-й месяц	7 (46,7%)	9 (60%)	10 (66,7%)	6 (40%)
Сухость				
1-й месяц	10 (66,7%)	12 (80%)	12 (80%)	10 (66,7%)
2-й месяц	12 (80%)	13 (86,7%	15 (100%)	10 (66,7%)
3-й месяц	9 (60%)	11 (73,3%)	12 (80%)	9 (46,7%)
Шелушение				
1-й месяц	8 (66,7%)	12 (80%)	11 (73,3%)	8 (53,3%)
2-й месяц	12 (80%)	13 (86,7%)	15 (100%)	10 (66,7%)
3-й месяц	9 (60%)	11 (73,3%)	12 (80%)	9 (60%)
Саднение/жжение				
1-й месяц	6 (40%)	7 (46,7%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)
2-й месяц	3 (20,3%)	3 (20,3%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)
3-й месяц	1 (6,7%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)

Комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) при более длительном применении (свыше 3 мес.) не теряет своей эффективности, хорошо переносится и способствует достижению более выраженного терапевтического эффекта.

Комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) при длительном применении (свыше 3 мес.) позволяет профилактировать появление новых элементов и способствует регрессу вторичных элементов сыпи.

Полученные результаты показали высокую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата Метрогил® А, что говорит о целесообразности его активного назначения с целью повышения качества оказания квалифицированной специализированной медицинской помощи пациентам с акне легкой и средней степени тяжести. Это позволяет сформулировать практические рекомендации по применению препарата Метрогил® А:

- Может быть рекомендован для монотерапии акне легкой и средней степени тяжести.
- Может быть рекомендован для комбинированной терапии акне средней степени тяжести.
- Может быть рекомендован для поддерживающей терапии акне легкой и средней степени тяжести, а также после терапии системными ретиноидами.
- Можно рекомендовать пациентам в случае неэффективности или плохой переносимости других препаратов на основе адапалена и его комбинаций.
- Метрогил® А хорошо переносится, но необходим специализированный уход за кожей: бережное очищение и увлажнение, использование солнцезащитных средств с SPF30-50 после нанесения геля.
- Необходимо обратить внимание, что под действием агрессивных факторов внешней среды возможны нежелательные явления в виде контактного дерматита и фоточувствительность.
- Не рекомендуется наносить препарат сразу после очищения кожи – необходимо дождаться, пока кожа высохнет.
- Препарат необходимо наносить на все лицо, за исключением области вокруг глаз и губ, а не точечно.
- Не рекомендуется смешивать препарат с другими средствами в одну экспозицию.
- Для пациентов с чувствительной кожей рекомендуется вводный режим в терапию (сначала через день в течение 10 дней) или интермиттирующие схемы терапии, но строго под контролем врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что эффективность наружной терапии акне возможно повысить за счет комбинации активных веществ, входящих в состав комбинированных препаратов, действующих на различные патогенетические механизмы развития акне. На примере топического препарата Метрогил® А показано, как происходит потенцирование действия активных компонентов – действующих веществ адапалена и метронидазола. Такой синергизм снижает вероятность развития резистентности микробиома, улучшает переносимость и сокращает сроки лечения, увеличивает комплаенс, существенно повышает качество жизни пациента и результативность терапии в целом.

Поступила / Received 16.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2024
Принята в печать / Accepted 24.08.2024

Список литературы / References

1. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*. 2021;326(20):2055–2067. https://doi.org/10.1001/jama.2021.17633.
2. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):P1006.e1–1006.e30. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017.
3. Gollnick H, Abanmi AA, Al-Enezi M, Al Hammadi A, Galadari I, Kibbi AG, Zimmo S. Managing acne in the Middle East: consensus recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7 Suppl.):4–35. https://doi.org/10.1111/jdv.14491.
4. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(3):277–285. https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1654075.
5. Назаренко АР, Потекаев НН, Львов АН, Клячко НЛ, Мажуга АГ. Роль матриксных металлопротеиназ в воспалении при акне: патогенез, диагностика, лечение, прогноз. *Медицинский алфавит*. 2021;(9):24–28. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-24-28.
Nazarenko AR, Potekaev NN, Lvov AN, Klyachko NL, Majouga AG. Role of matrix metalloproteinases in acne inflammation: pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis. *Medical Alphabet*. 2021;(9):24–28. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-24-28.
6. Lichtenberger R, Simpson MA, Smith C, Barker J, Navarini AA. Genetic architecture of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):1978–1990. https://doi.org/10.1111/jdv.14385.
7. Румянцев АГ, Демина ОМ, Райкина ЕВ. Патогенетический механизм воспаления при акне. *Российский иммунологический журнал*. 2020;23(1):19–26. https://doi.org/10.46235/1028-7221-002-PMO.
Rumyantsev AG, Demina OM, Raikina EV. Pathogenetic mechanism of acne-coupled inflammation. *Russian Journal of Immunology*. 2020;23(1):19–26. (In Russ.) https://doi.org/10.46235/1028-7221-002-PMO.
8. Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol*. 2013;13:10. https://doi.org/10.1186/1471-5945-13-10.
9. Li ZJ, Choi DK, Sohn KC, Seo MS, Lee HE, Lee Y et al. Propionibacterium acnes activates the NLRP3 inflammasome in human sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134(11):2747–2756. https://doi.org/10.1038/jid.2014.221.
10. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2 Suppl.):5–14. https://doi.org/10.1111/jdv.15043.
11. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):812–819. https://doi.org/10.1111/jdv.14820.
12. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):S1–S23.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078.
13. Львов АН, Корнят МС, Игошина АВ, Назаренко АР. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(2):115–128. https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115.
Lvov AN, Kornyat MS, Igoshina AV, Nazarenko AR. Perspectives in acne therapy: an analytical review. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(2):115–128. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115.
14. Baldwin H, Webster G, Stein Gold L, Callender V, Cook-Bolden FE, Guenin E. 50 Years of Topical Retinoids for Acne: Evolution of Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(3):315–327. https://doi.org/10.1007/s40257-021-00594-8.
15. Conforti C, Chello C, Giuffrida R, di Meo N, Zalaudek I, Dianzani C. An overview of treatment options for mild-to-moderate acne based on American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology, and Italian Society of Dermatology and Venereology guidelines. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13548. https://doi.org/10.1111/dth.13548.
16. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):293–304. https://doi.org/10.1007/s13555-017-0185-2.
17. Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):345–365. https://doi.org/10.1007/s40257-019-00423-z.
18. Катханова ОА, Бурцева ГН, Соловьева АВ. Возможности использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024;100(1):63–72. https://doi.org/10.25208/vdv11661.
Katkhanova OA, Burtseva GN, Solovyova AV. Possibilities of using topical retinoids and azelaic acid in acne therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):63–72. (In Russ.) https://doi.org/10.25208/vdv11661.
19. Кочеровец ВИ. Актуальные вопросы теории и практики применения топических препаратов метронидазола в дерматологии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(7-8):38–43. Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/154/.
Kocherovets VI. Theory and practice of the use of metronidazole topical preparations in dermatology. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(7-8):38–43. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/154/.
20. Nishimuta K, Ito Y. Effects of metronidazole and tinidazole ointments on models for inflammatory dermatitis in mice. *Arch Dermatol Res*. 2003;294(12):544–551. https://doi.org/10.1007/s00403-002-0381-4.
21. Schmadel LK, McEvoy GK. Topical metronidazole: a new therapy for rosacea. *Clin Pharm*. 1990;9(2):94–101. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2137747/.
22. Tong D, Peters W, Barnetson RS. Evaluation of 0.75% metronidazole gel in acne – a double-blind study. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):221–223. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01170.x.
23. Bannatyne RM. Metronidazole, its bioactive metabolites and acne. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(4):298–299. https://doi.org/10.1185/03007999909116500.
24. Miyachi Y. Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: implications for rosacea management. *Adv Ther*. 2001;18(6):237–243. https://doi.org/10.1007/BF02850193.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторе:

Катханова Ольга Алиевна, д.м.н., врач-дерматовенеролог, косметолог, Клиника «Мир-О-Мед»; 350000, Россия, Краснодар, ул. Рашпилевская, д. 132; врач-дерматовенеролог, косметолог, Клиника Екатерининская; 350063, Россия, Краснодар, ул. Кубанская набережная, д. 37/1; okathanova@mail.ru

Information about the author:

Olga A. Katkhanova, Dr. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Cosmetologist, Klinika Mir-O-Med; 132, Rashpilevskaya St., Krasnodar, 350000, Russia; Dermatovenerologist, Cosmetologist, Klinika Ekaterininskaya; 37/1, Kubanskaya Naberezhnaya St., Krasnodar, 350063, Russia; okathanova@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-348

Генно-инженерная терапия псориаза: больше, чем просто очищение кожи

О.В. Жукова[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru
С.И. Артемьева[2]✉, https://orcid.org/0000-0002-2793-8862, sofya.chern@gmail.com
[1] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[2] Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме
Псориаз признан системным воспалительным заболеванием, значительно влияющим на все основные аспекты здоровья пациентов, что требует своевременного комплексного подхода к лечению. Данный подход должен улучшать общее благополучие пациентов и учитывать психосоциальные аспекты их жизни. Особое внимание в современных исследованиях уделяется псориатическому артриту (ПсА), поражающему до 30% пациентов с псориазом. Возрастает интерес к возможности остановки прогрессирования псориатического процесса и предотвращения манифеста ПсА. Недавние исследования показали, что своевременное лечение с помощью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) может остановить прогрессирование болезни и предотвратить развитие инвалидизирующих осложнений. В статье обсуждаются ключевые клинические и иммунологические маркеры, которые могут предсказать развитие ПсА, что открывает пути для более ранней и целенаправленной терапии. Особое внимание уделяется роли препарата гуселькумаб, моноклонального антитела, направленного на ингибирование интерлейкина-23, в предотвращении развития ПсА у пациентов с высоким риском. Клинические наблюдения за тремя пациентами с псориазом, получавшими лечение гуселькумабом, показали не только достижение полного очищения кожи (PASI 0), но и положительные изменения по всем основным параметрам тяжести псориаза, стойкую ремиссию кожного процесса и положительную динамику проявлений псориатической ониходистрофии, считающейся на сегодняшний день основным предиктором ПсА. Данные результаты свидетельствуют о подавлении системного воспаления и контроле риска прогрессирования заболевания. Общее значительное улучшение состояния пациентов, вместе с ключевым показателем эффективности терапии – улучшением качества жизни подчеркивают важность и эффективность своевременной инициации целенаправленной терапии у пациентов с псориазом при наличии определенных отягощающих факторов.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, качество жизни, ДИКЖ, гуселькумаб

Для цитирования: Жукова ОВ, Артемьева СИ. Генно-инженерная терапия псориаза: больше, чем просто очищение кожи. *Медицинский совет*. 2024;18(14):93–100. https://doi.org/10.21518/ms2024-348.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biological gene therapy for psoriasis: more than just skin clearance

Olga V. Zhukova[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru
Sofya I. Artemyeva[2]✉, https://orcid.org/0000-0002-2793-8862, sofya.chern@gmail.com
[1] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia
[2] Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract
Psoriasis is recognized as a systemic inflammatory disease, significantly affecting all major aspects of patients' health, requiring a timely comprehensive approach to treatment. This approach should improve the overall well-being of patients and consider the psychosocial aspects of their lives. Special attention in modern research is given to psoriatic arthritis (PsA), which affects up to 30% of patients with psoriasis. There is growing interest in the possibility of stopping the progression of the psoriatic process and preventing the manifestation of PsA. Recent studies have shown that timely treatment with genetically engineered biological agents (biologics) can halt disease progression and prevent the development of disabling complications. The article discusses key clinical and immunological markers that can predict the development of PsA, opening pathways for earlier and targeted therapy. Special attention is given to the role of guselkumab, a monoclonal antibody targeting interleukin-23, in preventing the development of PsA in high-risk patients. Clinical observations of three patients with psoriasis treated with guselkumab showed not only complete skin clearance (PASI 0) but also positive changes in all major parameters of psoriasis severity, sustained remission of the skin process, and positive dynamics of manifestations of psoriatic onychodystrophy, which is currently considered the main predictor of PsA. These results indicate suppression of systemic inflammation and control of disease progression risk. The significant overall improvement in patient condition, along with the key indicator of therapy effectiveness – improved quality of life emphasizes the importance and efficacy of timely initiation of targeted therapy in patients with psoriasis with certain aggravating factors.

© Жукова ОВ, Артемьева СИ, 2024

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, quality of life, DLQI, guselkumab

For citation: Zhukova OV, Artemyeva SI. Biological gene therapy for psoriasis: more than just skin clearance. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):93–100. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-348.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это иммунноопосредованное воспалительное заболевание, проявляющееся не только поражением кожи, но и возможным вовлечением в патологический процесс других органов и систем. Заболевание распространено повсеместно, около 29,5 млн людей по всему миру страдают вульгарным псориазом, помимо этого, значительно увеличивают общее бремя болезни повышенные риски развития сопутствующих заболеваний [1].

Клинически заболевание характеризуется наличием эритематозных инфильтрированных бляшек. В процесс могут вовлекаться открытые участки кожи, ногтевые пластины, гениталии, при этом поражение данных локализаций сопровождается не только физическими проявлениями, но и серьезным психологическим и социальным воздействием на пациента.

Физическое влияние псориаза на качество жизни пациента связано с непосредственными проявлениями заболевания на коже. Высыпания могут вызывать зуд, болезненность и дискомфорт, что затрудняет повседневные действия и ограничивает физическую активность. Помимо этого, могут привести к ограничениям в выборе одежды и обуви из-за опасений по поводу видимости симптомов.

Одной из наиболее проблемных локализаций псориаза является кожа головы. Появление псориатических бляшек и шелушения на коже волосистой части головы не только вызывает зуд и дискомфорт, но также может привлекать нежелательное внимание окружающих. Это может существенно повлиять на самооценку и социальное функционирование пациента.

Другой сложной локализацией является генитальный псориаз, который вызывает значительный дискомфорт, т. к. пораженные участки чувствительны и подвержены постоянному трению, что усугубляет зуд и болевые ощущения.

Псориаз ладоней и подошв делает ежедневные действия, такие как ходьба или работа руками, крайне болезненными и затруднительными. Поражение ногтей (псориатическая ониходистрофия) не только вызывает косметические дефекты, но и может привести к функциональной неспособности пальцев, усугубляя боль и дискомфорт при выполнении точных манипуляций.

Видимость поражений, особенно на гениталиях и на открытых участках тела, часто приводит к значительному социальному стигматизму и психологическим нарушениям. Страх перед сексуальным отвержением и непониманием со стороны партнеров усиливает психосоциальную нагрузку, связанную с заболеванием.

Наличие высыпаний на ладонях, подошвах, лице, волосистой части головы может ограничивать профессиональные возможности и участие в социальных мероприятиях. Некоторые виды профессиональной деятельности становятся недоступными из-за физических ограничений, связанных с болью и механической чувствительностью пораженных участков.

Таким образом, псориаз оказывает комплексное воздействие на качество жизни пациента, ограничивая его физическую активность, вызывая дискомфорт и болевые ощущения, а также влияя на его психологическое состояние и социальные взаимоотношения. Эффективное управление псориазом требует не только медицинского вмешательства для контроля симптомов, но и психологической поддержки и социальной адаптации для улучшения качества жизни пациента.

Бремя псориаза выходит далеко за рамки кожных признаков и симптомов, негативно влияя на многие другие аспекты жизни пациента.

Влияние псориаза не ограничивается кожей, его связь с психическими, метаболическими, опорно-двигательными и сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями еще больше усугубляет и без того высокое бремя инвалидности, снижает качество жизни и сокращает ее продолжительность. Растущее количество данных, связывающих псориаз с различными сопутствующими заболеваниями, делает раннюю диагностику, соответствующее направление к специалистам и оптимальное лечение критически важными [2].

В то время как топическая терапия остается краеугольным камнем в лечении легкой степени тяжести псориаза, арсенал средств для терапии средней и тяжелой форм заболевания значительно расширился благодаря появлению новых таргетных препаратов. Более глубокое понимание патогенеза псориаза предполагает наличие начального воспалительного процесса, за которым следует фаза поддержания, в которой активация кератиноцитов происходит через петлю положительной обратной связи с участием активированных иммунных клеток, провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкинов (IL) IL-17, IL-23, IL-1 α/β и IL-36), хемокинов и антимикробных пептидов. Как следствие, подход к лечению псориаза быстро меняется. Новые терапевтические средства направлены на данные молекулярные и клеточные пути, поддерживая высокие показатели ответа, связанные со специфичностью их действия [3].

За последние два десятилетия появление новых биологических методов лечения псориаза средней и тяжелой степени привело к поразительным результатам. В настоящее время в Российской Федерации доступны ГИБП четырех поколений, которые действуют путем ингибирования различных мишеней (IL-17, IL-23, IL-12 и TNF-a).

На сегодняшний день, как правило, подходы к лечению псориаза все еще зависят от тяжести заболевания,

а наиболее эффективные и безопасные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) обычно назначаются пациентам со среднетяжелой и тяжелой формой псориатического процесса в случае недостаточной эффективности либо наличии противопоказаний к традиционным системным методам лечения и фототерапии [4]. Как правило, в случае средней и тяжелой степени тяжести псориаза пациенты нуждаются в пожизненном лечении [5].

Изначально пациенты обычно получают лечение с помощью комбинации методов фототерапии, топических и традиционных системных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

БПВП, как правило, в случае тяжелого течения псориаза не показывают должной эффективности, зачастую противопоказаны или могут вызывать определенные побочные эффекты [6].

Таким образом, биологическая терапия часто проводится только после того, как другие методы лечения не дали результатов. По данным регистров, средняя продолжительность болезни до получения ГИБТ составляет 17,1–21,8 года [7].

Кумулятивное ухудшение в течение жизни описывает накапливающиеся негативные последствия физических сопутствующих заболеваний, стигматизации и психологических коморбидностей, а также экономические и социальные последствия и подчеркивает важность оценки общего воздействия псориаза на пациента для оптимизации решений выбора терапии. Концепция «псориатического марша» подчеркивает, что пациенты с псориазом подвержены риску прогрессирования заболевания и развития тяжелых сопутствующих заболеваний. Помимо этого, отмечен рост инвалидизирующих осложнений псориатического артрита, который характеризуется общностью патогенетических механизмов с псориазом, в связи с чем непрерывно разрабатываются новые стратегии и подходы к терапии заболевания.

С появлением целевых биологических препаратов на основе IL23p19, демонстрирующих высокую эффективность (в некоторых случаях пациенты достигают ответа по шкале PASI 90/100 в течение 12–16 нед. после начала лечения), возникли вопросы о том, можно ли контролировать, изменять или даже модифицировать псориатический процесс [8].

Псориатический артрит (ПсА) является одним из основных внекожных проявлений псориаза, причем у 20–30% пациентов с псориазом кожи со временем развивается данное заболевание [9–11].

Поражение суставов обычно следует за началом псориаза кожи, хотя реже ПсА может возникать до или одновременно с высыпаниями. Приблизительно у 80% пациентов артрит развивается в среднем в пределах 7 лет от дебюта псориаза, что создает уникальную возможность для предотвращения развития ПсА. Известно, что субклиническое поражение синовиально-энтезиальных тканей у пациентов с псориазом развивается задолго до появления первых клинических признаков артрита.

В среднем около 52% пациентов с псориазом испытывают артралгии без диагностированного ПсА, а средняя задержка диагностики составляет 5 лет. В метаанализе, выполненном A. Villani et al., указано, что распространенность недиагностированного ПсА в дерматологической практике в странах Северной Америки и Западной Европы достигает 7–26% (в среднем 15,5%) [12]. По официальной статистике Минздрава России, доля ПсА среди всех случаев псориаза составляет 5,6%, а в общем числе новых случаев псориаза – лишь 2,5%. Низкая распространенность ПсА может быть обусловлена недостаточной диагностикой данного заболевания в дерматологических клиниках.

Интересно, что все больше данных подтверждают, что пациенты с псориазом проходят через три клинически «немые» и прогрессирующие стадии до развития клинически очевидного ПсА («пре-ПсА») в «многоступенчатом марше от псориаза к ПсА». Этими доклиническими стадиями являются (I) иммунологическая стадия (характеризующаяся аберрантной активацией иммунной системы, начиная с кожи, слизистой оболочки кишечника или энтезисов), (II) субклиническая стадия (характеризующаяся наличием растворимых и/или визуализируемых признаков воспаления суставов без клинических симптомов) и (III) продромальная стадия (пациенты имеют артралгии и утомляемость без клинических признаков артрита, энтезита или спондилита). Такая модель прогрессирования заболевания открывает возможность для раннего вмешательства, направленного на лечение пациентов с псориазом, имеющих высокий риск перехода в клинически полноценное синовиально-энтезиальное воспаление («перехват ПсА»), с последующим снижением заболеваемости ПсА [9].

Примечательно, что у пациентов с псориазом были выявлены две категории предикторов развития ПсА, включая среднесрочные/долгосрочные (развитие ПсА более чем за 2 года) и краткосрочные (развитие ПсА в течение 2 лет). К последним относятся артралгия (определяемая как скелетно-мышечные симптомы, не объясняемые другими диагнозами без клинических признаков ПсА) и визуализационные признаки синовиально-энтезиального воспаления. На сегодняшний день также обсуждаются следующие клинические параметры, ассоциирующиеся с риском развития ПсА при псориазе: псориатическая ониходистрофия, которая рассматривается как одна из форм энтезитов; наличие коморбидных заболеваний; избыточная масса тела; курение; травматизация; длительность предшествующего псориаза (>25 лет); специфическая локализация (волосистая часть головы, гениталии).

У пациентов с тяжелым псориазом отмечено увеличение частоты не только ПсА, но и других коморбидных заболеваний, ассоциирующихся с хроническим воспалительным процессом. Однако тяжелый псориаз имеет место только у 15% пациентов с ПсА, а следовательно, является малочувствительным предиктором риска развития ПсА.

Бессимптомные признаки синовиально-энтезиального воспаления у пациентов с псориазом позволяют выявить широкое внедрение методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ).

Доказано, что раннее назначение эффективной системной терапии при псориатическом артрите замедляет

прогрессию заболевания, уменьшает субклиническое воспаление, улучшает отдаленные исходы терапии.

У пациентов с псориазом, достигших полного/почти полного очищения кожи на фоне эффективных методов терапии, отмечается уменьшение выраженности системного воспаления [13, 14].

Treat to intercept (T2I) – концепция перехвата развития заболевания предполагает, что очень раннее вмешательство у пациентов с псориазом может предотвратить прогрессирование заболевания до ПсА.

Перехват заболевания характеризуется 4 критериями: 1) заболевание уже развилось, но еще не достигло стадии клинических проявлений; 2) без лечения заболевание с большой долей вероятности будет прогрессировать и развернется в полной клинической картине; 3) окно возможностей для перехвата заболевания («окно перехвата») очень короткое; 4) терапия в высшей степени индивидуализирована и не так широко применяется в популяции, как меры первичной и вторичной профилактики. Такая профилактика заболевания касается терапии на суб- или доклинической фазе [15].

Биологическая терапия связана с подавлением развития субклинической энтезопатии и более низкими темпами прогрессирования ПсА у пациентов с псориазом. В настоящее время ГИБТ считается терапией резерва для пациентов с тяжелым кожным псориазом, однако вмешательства, применяемые во время «окна возможностей» (например, биологическая терапия у пациентов с псориазом легкой степени, но с факторами риска развития ПсА), способны минимизировать бремя заболевания, уменьшить осложнения, минимизировать последующее повреждение суставов, снизить социально-экономическое необратимое воздействие заболевания, предотвратить функциональные нарушения и длительную нетрудоспособность.

Помимо этого, перехват развития ПсА с помощью терапии, которая может воздействовать на патогенез поражений как кожи, так и суставов, может снизить затраты на лечение в долгосрочной перспективе [16, 17].

Участие в патогенезе пути ИЛ-17/-23 при различных заболеваниях кожи и суставов позволяет предположить, что терапия, целенаправленно воздействующая на этот путь при псориазе, может предотвратить развитие ПсА.

Одной из наиболее эффективных терапевтических опций среди ГИБП на сегодняшний день является препарат гуселькумаб – человеческий иммуноглобулин G1k, моноклональное антитело, блокирующее сигнальный путь, опосредованный интерлейкином-23 (IL-23). Препарат одобрен для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза и активного псориатического артрита у взрослых пациентов и вводится подкожно в дозе 100 мг на 0-й, 4-й и последующих неделях (1 раз в 8 нед.; некоторым пациентам с ПсА после первой дозы препарат гуселькумаб возможно вводить 1 раз в 4 нед.).

Согласно данным проведенных исследований, на протяжении двух лет лечения препаратом гуселькумаб частота достижения ответа по критериям ACR продолжала увеличиваться [18].

Помимо этого, показано, что препарат гуселькумаб оказывает ранний эффект при лечении энтезитов. Важно отметить, что энтезиты – это ранние проявления ПсА, свидетельствующие о повышении активности заболевания и приводящие к снижению качества жизни. Более чем у 40% пациентов с энтезитом был достигнут ранний ответ согласно проведенному ретроспективному анализу объединенных данных пациентов, рандомизированных на получение препарата гуселькумаб 1 раз в 4 нед. и 1 раз в 8 нед. (n = 748), участвовавших в исследованиях DISCOVER-1 и DISCOVER-2 [19].

Согласно другим данным, отмечено, что на фоне лечения препаратом гуселькумаб достигается высокая частота разрешения дактилита и энтезита; 83% пациентов сообщили о разрешении дактилита на втором году лечения, 70% сообщили о разрешении энтезита на втором году лечения. Разрешение энтезита определялось как 0 баллов по индексу энтезита; диапазон 0–6. Разрешение дактилита определялось как 0 баллов по оценке тяжести дактилита; диапазон 0–60 [18].

Препарат гуселькумаб значимо уменьшал костно-мышечную боль по сравнению с плацебо уже на 2-й нед. лечения согласно проведенному ретроспективному анализу пациентов в исследованиях DISCOVER-1 и DISCOVER-2 с целью выявления факторов, обусловивших изменения в оценке боли пациентами [20].

Также отмечено, что препарат гуселькумаб улучшает способность справляться с повседневными обязанностями. Каждый второй пациент лучше справлялся с повседневными обязанностями (согласно опроснику HAQ-DI (опросник для оценки состояния здоровья и индекса инвалидизации)) на 24-й нед. по данным исследования DISCOVER-2, 50% пациентов, получавших препарат гуселькумаб 1 раз в 8 нед., с исходным показателем HAQ-DI как минимум 0,35 балла, достигли клинически значимого улучшения (>0,35 балла) к 24-й нед. [21].

В целом отмечено комплексное воздействие препарата гуселькумаб на суставы у пациентов с ранним ответом со стороны энтезиса (n = 129), вероятность достижения дополнительных клинических ответов на 24-й нед. была значимо выше, чем у пациентов без этого ответа (n = 216). Был проведен ретроспективный анализ объединенных данных пациентов, рандомизированных в группы лечения препаратом гуселькумаб 1 р/4 нед. и 1 р/8 нед. (N = 748), в рамках исследований DISCOVER-1 и DISCOVER-2. Ранний ответ со стороны энтезиса определялся как индекс LEI $\leq$ 1 балла на 8-й нед. и оценивался у пациентов с исходным индексом LEI > 1 балла [22].

Таким образом, раннее назначение соответствующей биологической терапии может снизить воспалительное бремя и предотвратить развитие псориатического артрита [23].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Под нашим наблюдением находились 3 пациента (2 мужчин, 1 женщина), средний возраст 46,3 года (38–54 года), а средняя продолжительность псориаза – 9,3 года (7–12 лет).

Исходный (начало приема гуселькумаба) средний балл индекса площади и тяжести псориаза (PASI) составил 35,7, с показателями от 24,1 до 47,0, при этом поражение ногтей наблюдалось во всех случаях (с показателями NAPSI 70, 17 и 52 соответственно). Все пациенты отмечали артралгию на исходном уровне (средняя продолжительность 6,6 мес., диапазон 5–8 мес.), со средним числом болезненных суставов (ЧБС) 4,74, без припухлости суставов и средней болью по шкале VAS 4. Минимальные признаки субклинического активного энтезита/синовита по данным МРТ присутствовали у двух пациентов. Более подробная информация представлена в *таблице*. Гуселькумаб был биологическим препаратом первой линии во всех случаях после неудачи (первичной/вторичной) по крайней мере одного традиционного лечения (т. е. метотрексата или циклоспорина). В течение 1 года наблюдения ни у одного пациента не развился клинический артрит, не отмечено соответствия критериям ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis (CASPAR).

Все пациенты отмечали значительное уменьшение боли по шкале VAS через 12 нед. терапии (*рис. 1*), причем у двух пациентов наблюдалась полная регрессия артралгии, а у одного пациента (случай 2) – значительная регрессия мышечно-скелетной боли и ЧБС (*рис. 2*). Начиная с 6-го мес. в данной когорте не наблюдалось сонографических признаков активного синовиально-энтезиального воспаления. Во всех случаях был достигнут показатель PASI 90 (*рис. 3*). Помимо этого, во всех случаях отмечена положительная динамика со стороны проявлений псориатической ониходистрофии (*рис. 4*). В целом отмечена выраженная положительная динамика по всем основным показателям тяжести течения псориатического процесса, на фоне чего влияние на качество жизни псориатического процесса минимизировано (*рис. 5*).

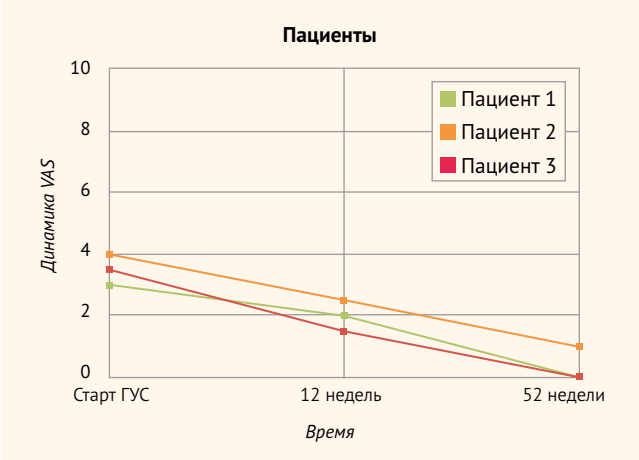
Более наглядно клиническая эффективность терапии представлена на примере оного из пациентов исследуемой группы.

● ***Таблица.*** Демографические показатели и анамнестические данные пациентов группы
● ***Table.*** Demographic characteristics and heath history data of group patients

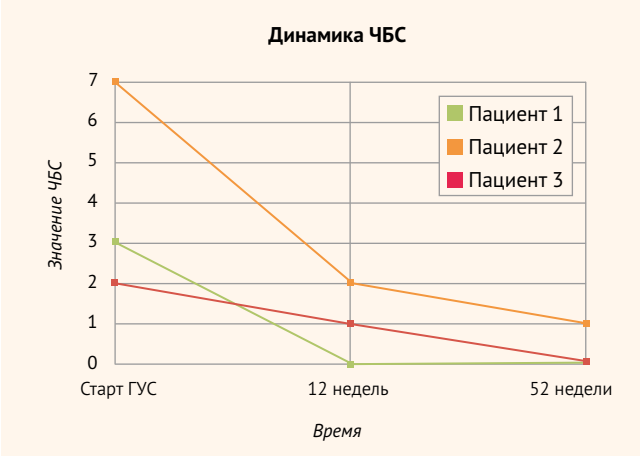
Демографические показатели/анамнестические данные псориаза	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол (м/ж)	М	М	Ж
Возраст (лет)	47	38	54
ИМТ	29,7	31	28,3
Курение (да/нет)	да	нет	нет
Наследственность ПсА	нет	да	да
Стаж псориаза (лет)	9	12	7
Предыдущая терапия	МТХ; ЦСП; UVB-311 нм	МТХ; UVB-311 нм; ПУВА-терапия	МТХ
PASI (до терапии)	47	36	24,1
NAPSI (до терапии)	70	17	52
Преклинические маркеры риска ПсА (неспецифические мышечно-скелетные симптомы)			
Артралгия	да	да	да
Длительность артралгии (месяцев)	8	5	7
VAS (боль 0–10)	3	4	3,5
Слабость	да	нет	нет
Число болезненных суставов (ЧБС) (0-68)	3	7	2
Число припухших суставов (ЧПС) (0-66)	0	0	0
Энтезиальный индекс LEI (Leeds Enthestis Index, 6 парных точек прикрепления энтезисов) (0–6)	0	1	1
ДИКЖ (DLQI) (0-30)	25	27	19
Изменения по данным МРТ (воспалительные сигналы) (да/нет)	Да	Нет	Да

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; МТХ – метотрексат; ЦСП – циклоспорин.

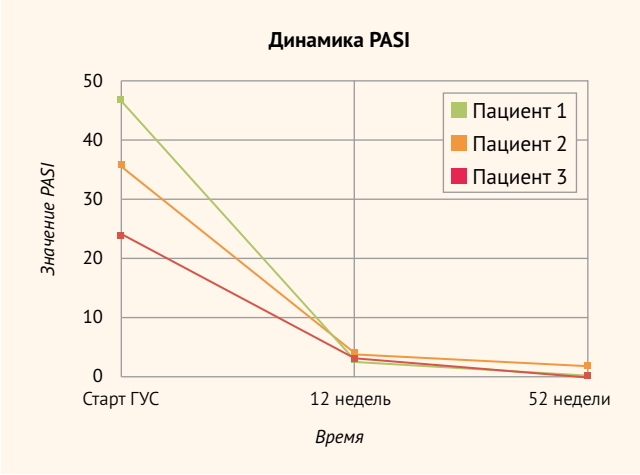
● ***Рисунок 1.*** Динамика по шкале VAS (боли) в ходе терапии препаратом гуселькумаб
● ***Figure 1.*** Changes in VAS scores (pain) during guselkumab therapy



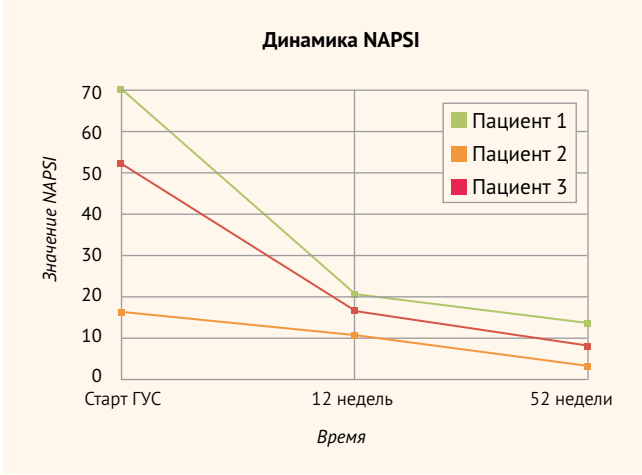
● ***Рисунок 2.*** Динамика уменьшения числа болезненных суставов (ЧБС) в ходе терапии препаратом гуселькумаб
● ***Figure 2.*** Changes in tender joint count (TJC) reduction during guselkumab therapy



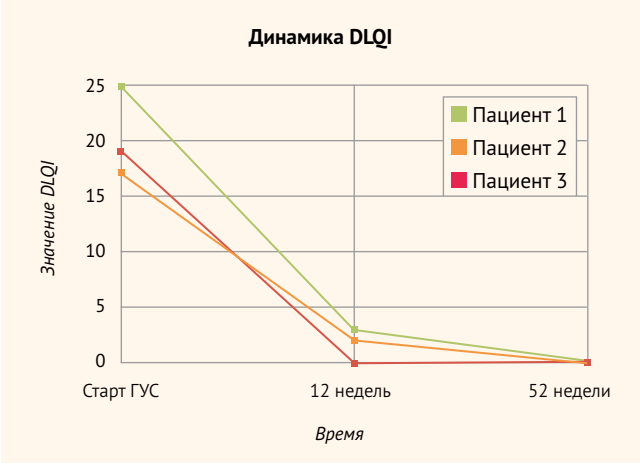
● ***Рисунок 3.*** Динамика индекса PASI в ходе терапии препаратом гуселькумаб
● ***Figure 3.*** Changes in PASI scores during guselkumab therapy



● ***Рисунок 4.*** Динамика индекса NAPSI в ходе терапии препаратом гуселькумаб
● ***Figure 4.*** Changes in NAPSI scores during guselkumab therapy



● ***Рисунок 5.*** Динамика влияния псориаза на качество жизни (DLQI) в ходе терапии препаратом гуселькумаб
● ***Figure 5.*** Changes in psoriasis effect on quality of life (DLQI) during guselkumab therapy



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент О., 47 лет. Находится под динамическим наблюдением на базе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» с диагнозом «Псориаз обыкновенный L40.0».

Сопутствующие заболевания: мочекаменная болезнь; гипертоническая болезнь 2-й ст., риск ССО 3; сахарный диабет 2-го типа; дислипидемия.

Анамнез заболевания: пациент считает себя больным в течение 9 лет. Кожный патологический процесс всегда носил распространенный характер с вовлечением кожи волосистой части головы. Более 3 лет отмечает присоединение изменения ногтевых пластин. Выраженные обострения связывает с психоэмоциональным стрессом. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно, получал курсы фототерапии, цитостатическую терапию препаратом раствор метотрексат подкожно в дозе до 25 мг в неделю, ввиду отсутствия эффекта от проводимого лечения в течение 6 мес. получал терапию циклоспорином в инициальной дозе из расчета 3,5 мг/кг с дальнейшим титрованием до полной отмены, с недостаточным эффектом. При обращении в отдел оказания специализированной медицинской помощи ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» кожный процесс носил распространенный островоспалительный характер. Отмечены проявления выраженной псориатической ониходистрофии с наличием наперстковидных вдавлений, онихолизиса, «масляных» пятен, гиперкератоза. PASI 47; NAPSI 70. (*рис. 6A, B, C*).

В связи с наличием предикторов развития ПсА консультирован ревматологом, по результатам дообследования на МРТ левой кисти: МР-признаки синовита межфаланговых суставов левой кисти (легкой степени) – убедительных клинико-лабораторных признаков псориатического артрита не выявлено, однако с учетом распространенного псориаза, поражения ногтей, неспецифической мышечно-скелетной боли пациент находится в группе высокого риска развития в дальнейшем клинических признаков ПсА.

Пациенту инициирована терапия ГИБП. Первым биологическим препаратом инициирован ингибитор IL-23 гуселькумаб в дозе 100 мг на 0-й и 4-й нед., далее каждые 8 нед., подкожно. На 12-й нед. от начала терапии наблюдалось достижение клинически значимого ответа на терапию PASI90 (*рис. 6D, E*). На 52-й нед. отмечено сохранение показателей – достижение PASI 100; NAPSI 60. (*рис. 6F, G, H*). Очищение кожи сопровождалось положительной динамикой в отношении показателя влияния болезни на качество жизни – достижение DLQI – 0. Пациент продолжает получать лечение с сохранением стойкой ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтверждают возможность применения ГИБТ, а именно ингибитора IL-23 гуселькумаб, для купирования доклинических проявлений ПсА (т. е. артралгии/сонографического энтезита/синовита/псориатической ониходистрофии) у пациентов с высоким риском развития клинически выраженного воспаления, что потенциально может изменить естественное течение ПсА [9–11].

● ***Рисунок 6.*** Пациент О. с диагнозом «Псориаз обыкновенный L40.0». Динамика кожного патологического процесса: до начала (A, B); псориатическая ониходистрофия кистей до начала терапии (C); динамика кожного процесса через 12 (D, E) и 52 нед. терапии (F, G), улучшение состояния ногтевых пластин через 52 нед. (H)

● ***Figure 6.*** Patient O. diagnosed with L40.0 Psoriasis Vulgaris. Changes in the skin pathological process: before starting therapy (A, B); psoriatic onychodystrophy of the hands before starting therapy (C); changes in the skin process at 12 (D, E) and 52 weeks of therapy (F, G), improvement in nail plate condition at 52 weeks. (H)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз – системное воспалительное заболевание, требующее комплексного подхода к лечению, которое обязательно должно включать улучшение качества жизни и учет психосоциальных аспектов. Клинические исследования и данные реальной клинической практики показывают, что раннее применение эффективной терапии у пациентов с высоким риском развития ПсА может привести не только к полному очищению кожи, но и к длительной ремиссии, что свидетельствует о подавлении системного воспаления и контроле над риском прогрессирования заболевания. Результаты исследований подтверждают эффективность гуселькумаба как важного элемента в стратегии лечения псориаза, ориентированного на раннюю интервенцию и профилактику серьезных осложнений, подчеркивая роль ГИБТ в улучшении общего благополучия пациентов.

Поступила / Received 17.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2024
Принята в печать / Accepted 18.07.2024

Список литературы / References

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. https://doi.org/10.1136/bmj.m1590.
2. Потекаев НН, Жукова ОВ, Артемьева СИ. Псориаз: персонифицированный подход к терапии. Предпочтительный выбор системных агентов с учетом коморбидных патологий. *Медицинский совет*. 2020;(12):28–34. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-28-34.
Potekaev NN, Zhukova OV, Artemyeva SI. Psoriasis: a personalized approach to therapy. The preferred choice of systemic agents considering comorbid pathologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(12):28–34. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-28-34.
3. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, Wu D, Alicandro G, McGonagle D et al. The global, regional, and national burden of psoriasis: results and insights from the global burden of disease 2019 study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:743180. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743180.
4. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–1072. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057.
5. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. https://doi.org/10.3390/ijms20061475.
6. Жукова ОВ, Артемьева СИ. Выбор генно-инженерной биологической терапии в лечении тяжелых форм псориаза. *Медицинский совет*. 2023;17(14):24–34. https://doi.org/10.21518/ms2023-280.
Zhukova OV, Artemyeva SI. The selection of the initial drug in the treatment of severe psoriasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(14):24–34. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-280.
7. Seneschal J, Lacour J-P, Bewley A, Faurby M, Paul C, Pellacani G et al. A multinational, prospective, observational study to estimate complete skin clearance in patients with moderate-to-severe plaque PSOriasis treated with BIOlogics in a REAL world setting (PSO-BIO-REAL). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2566–2573. https://doi.org/10.1111/jdv.16568.
8. Gisondi P, Di Mercurio M, Idolazzi L, Girolomoni G. Concept of remission in chronic plaque psoriasis. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93:57–60. https://doi.org/10.3899/jrheum.150638.
9. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153–166. https://doi.org/10.1038/s41584-019-0175-0.
10. Zabotti A, De Lucia O, Sakellariou G, et al. Predictors, risk factors, and incidence rates of psoriatic arthritis development in psoriasis patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Ther*. 2021;8(4):1519–1534. https://doi.org/10.1007/s40744-021-00378-w.
11. Zabotti A, McGonagle DG, Giovannini I, Batticciotto A, Cincinelli G, Giovannini I et al. Transition phase towards psoriatic arthritis: clinical and ultrasonographic characterisation of psoriatic arthralgia. *RMD Open*. 2019;5(2):e001067. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001067.
12. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.03.046.
13. Girolomoni G, Griffiths CE, Krueger J, Nestle FO, Nicolas JF, Prinz JC et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: a hypothesis paper. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(2):103–112. https://doi.org/10.3109/09546634.2014.880396.
14. Kerdel F, Don F. The Importance of Early Treatment in Psoriasis and Management of Disease Progression. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(7):737–742. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30005095.
15. Narchi J, Winkler EC. Nipping Diseases in the Bud? Ethical and Social Considerations of the Concept of "Disease Interception". *Public Health Ethics*. 2021;14(1):100–108. https://doi.org/10.1093/phe/phaa036.
16. Savage L, Tinazzi I, Zabotti A, Laws PM, Wittmann M, McGonagle D. Defining Pre-Clinical Psoriatic Arthritis in an Integrated Dermato-Rheumatology Environment. *J Clin Med*. 2020;9(10):3262. https://doi.org/10.3390/jcm9103262.
17. Acosta Felquer ML, LoGiudice L, Galimberti ML, Rosa J, Mazzuoccolo L, Soriano ER. Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):74–79. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220865.
18. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Xu XL et al. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through Two Years: Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Biologic-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(3):475–485. https://doi.org/10.1002/art.42010.
19. Strober B, Coates LC, Lebwohl MG, Deodhar A, Leibowitz E, Rowland K et al. Long-Term Safety of Guselkumab in Patients with Psoriatic Disease: An Integrated Analysis of Eleven Phase II/III Clinical Studies in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drug Saf*. 2024;47(1):39–57. https://doi.org/10.1007/s40264-023-01361-w.
20. Nash P, Ritchlin CT, Rahman P, Shawi M, Rampakakis E, Lee Y et al. Baseline Determinants of Pain Response in Patients with Psoriatic Arthritis Receiving Treatment with Guselkumab. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):858–859. Available at: https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/858.2.
21. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126–1136. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30263-4.
22. Bagel J, Schwartzman S. Enthesitis and Dactylitis in Psoriatic Disease: A Guide for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):839–852. https://doi.org/10.1007/s40257-018-0377-2.
23. Eyerich K, Krueger J, Stahle M, Schakel K, Conrad C, Armstrong A et al. An international Delphi consensus to define a clinically appropriate definition of disease modification for plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024:38(5):e424–e427. https://doi.org/10.1111/jdv.19652.

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Артемьева Софья Иосифовна, научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the course of Immunology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva, Researcher and Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-374

Клинический случай / Clinical case

Возможности повышения эффективности терапии акне

Р.М. Загртдинова✉, https://orcid.org/0000-0003-0565-9149, kafedra.derma@yandex.ru
Р.Н. Загртдинова, https://orcid.org/0000-0002-1509-093X, rizilya2012@yandex.ru
Э.Ш. Мустафаева, Ehl1308@yandex.ru
Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Резюме
Акне – одна из актуальнейших проблем дерматологии, т. к. данный дерматоз является широко распространенным, часто встречается в пубертатном периоде, сопровождается косметическими дефектами, вызывает повышенную тревожность, дисморфофобию и депрессивные состояния. Как результат, у пациентов снижается качество жизни и возможность социальной адаптации, в связи с чем необходима оптимизация лечения данного заболевания с включением современных высокоэффективных препаратов. При назначении лечения необходимо учитывать все звенья патогенеза акне, а также помнить, что в развитии дерматоза, особенно тяжелого течения, важную роль играет воспаление. При легкой степени акне рекомендовано назначение только наружной терапии, при средней – наружная терапия и при необходимости системная, при тяжелой системная терапия применяется в качестве основной. Назначение антибиотиков при данном дерматозе продиктовано наличием бактериальной флоры. Клиндамицин является одним из антибиотиков, эффективно снижающих колонизацию *C. acnes*. Для обеспечения высокой эффективности и безопасности топической терапии, а также профилактики развития резистентности микроорганизмов существует необходимость применения комбинации как минимум двух препаратов. Так, сочетание клиндамицина с бензоила пероксидом дает возможность повысить эффективность терапии благодаря бактерицидному, бактериостатическому, противовоспалительному и кератолитическому действию. Удобный режим применения и быстрый терапевтический эффект позволяют включить данную комбинацию в группу приоритетных препаратов для лечения акне. Комедонолитический, противовоспалительный и бактерицидный эффект также наблюдается у азелаиновой кислоты, в связи чем препараты, содержащие данный компонент, показывают высокий патогенетический эффект при акне.

Ключевые слова: акне, бензоил пероксид, клиндамицин, азелаиновая кислота, *C. acnes*

Для цитирования: Загртдинова РМ, Загртдинова РН, Мустафаева ЭШ. Возможности повышения эффективности терапии акне. *Медицинский совет*. 2024;18(14):102–106. https://doi.org/10.21518/ms2024-374.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The possibilities of improving the effectiveness of acne therapy

Rizida M. Zagrtdinova✉, https://orcid.org/0000-0003-0565-9149, kafedra.derma@yandex.ru
Rizilya N. Zagrtdinova, https://orcid.org/0000-0002-1509-093X, rizilya2012@yandex.ru
Elnara Sh. Mustafayeva, Ehl1308@yandex.ru
Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426056, Russia

Abstract
Acne is one of the most urgent problems of dermatology, since this dermatosis is widespread, often occurs during puberty, is accompanied by cosmetic defects, causes increased anxiety, dysmorphic phobia and depressive states. As a result, the quality of life and the possibility of social adaptation decrease in patients. Therefore, it is necessary to optimize the treatment of this disease with the inclusion of modern highly effective drugs. When prescribing treatment, it is necessary to take into account all links in the pathogenesis of acne, and also remember that inflammation plays an important role in the development of dermatosis (especially severe course). With mild acne, it is recommended to prescribe only external therapy, with medium – external therapy and, if necessary, systemic, with severe systemic therapy is used as the main one. The appointment of antibiotics for this dermatosis is dictated by the presence of bacterial flora. Clindamycin is one of the antibiotics that effectively reduce colonization of *C. acnes*. To ensure the high efficiency and safety of topical therapy, as well as the prevention of the development of resistance of microorganisms, there is a need to use a combination of at least two drugs. Thus, the combination of clindamycin with benzoyl peroxide makes it possible to increase the effectiveness of therapy due to bactericidal, bacteriostatic, anti-inflammatory and keratolytic actions. The convenient mode of use and the rapid therapeutic effect make it possible to include this combination in the group of priority drugs for the treatment of acne. Comedonolytic, anti-inflammatory and bactericidal effects are also observed in azelaic acid, and therefore drugs containing this component show a high pathogenetic effect in acne.

Keywords: acne, benzoyl peroxide, clindamycin, azelaic acid, *C. acnes*

For citation: Zagrtdinova RM, Zagrtdinova RN, Mustafaeva ESh. The possibilities of improving the effectiveness of acne therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):102–106. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-374.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Загртдинова РМ, Загртдинова РН, Мустафаева ЭШ, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Акне – часто встречающееся заболевание человека, одинаково наблюдаемое у женщин и мужчин [1]. По данным официальной статистики РФ, акне диагностируется в 88% случаев среди обследуемого населения в возрасте от 16 до 25 лет [2]. По данным B. Dreno, тяжелая степень акне встречается у 20% обследованных [3]. Нередко манифестация дерматоза совпадает с пубертатным периодом [2, 4]. Косметические дефекты постакне, наблюдающиеся при данном заболевании, способствуют значительному снижению качества жизни пациентов, вызывая повышенную тревожность, дисморфофобию или даже депрессию [2, 5–7].

В связи с вышесказанным терапия акне является одной из актуальнейших проблем современной дерматологии, для решения которой необходима оптимизация лечения дерматоза с включением современных высокоэффективных препаратов.

Лечение акне, как и любого другого заболевания, назначается с учетом клинической картины и степени тяжести. Согласно клиническим рекомендациям РОДВК 2020 г., при легкой степени акне назначается только наружная терапия, при средней – наружная терапия и при необходимости системная, при тяжелой системная терапия применяется в качестве основной [2].

При назначении лечения необходимо учитывать все звенья патогенеза акне и помнить, что в развитии дерматоза, в особенности тяжелого течения, важную роль играет воспаление. Так, M. Rocha et al. [8] показали, что медиаторы воспаления обнаруживаются как до развития клинической картины акне, так и в различные стадии заболевания.

С учетом данного факта противовоспалительная терапия, на наш взгляд, необходима на разных стадиях акне и при всех клинических проявлениях и любой степени тяжести дерматоза. Системную терапию нужно сочетать с топической.

Наличие пустул, а значит, и бактериальной флоры диктует назначение антибиотиков. К сожалению, барьером в данном случае встает антибиотикорезистентность, часто связанная с точечными мутациями *C. acnes* [9–11].

Учитывая, что терапия акне в подавляющем большинстве случаев является достаточно продолжительной, риск развития устойчивости к антибиотикам патогенных микроорганизмов, обитающих на коже, резко возрастает [12].

С целью снижения антибиотикорезистентности разработаны комбинированные препараты, оказывающие действие на разные звенья патогенеза акне [13, 14].

Глобальным альянсом по улучшению результатов лечения акне рекомендовано применение бензоил пероксида в комбинации с антибиотиками.

Считается, что данная комбинация поможет избежать развития антибиотикорезистентности и повысить эффективность лечения, даже если имеется устойчивость к антибиотикам.

Проведенными исследованиями [15, 16] показано, что применение комбинированного препарата, содержащего бензоила пероксид и клиндамицин, позволило достичь более быстрого и значительного эффекта при терапии акне в сравнении с применением препарата, содержащего только клиндамицин.

Бензоилпероксид – это окислитель с бактерицидным действием, обладающий противовоспалительным и комедонолитическим эффектом. Бензоилпероксид применяется для лечения акне в качестве монотерапии или в комбинации с другими топическими средствами. Применение топических антибиотиков в комбинации с бензоилпероксидом для лечения акне не только повышает эффективность проводимой терапии, но и препятствует развитию резистентности флоры кожи [12].

Исследованиями C. Taylor [17] доказано, что колонизация *C. acnes* более активно снижалась, быстрее сокращалось количество пустулезных элементов, фактически не развивалась антибиотикорезистентность при использовании в лечении акне комбинации бензоила пероксида и клиндамицина по сравнению с монотерапией топическими антибиотиками. Такие же выводы сделаны Л. Силиной и соавт., Т. Каминской и соавт. [1, 18].

Препаратом, содержащим комбинацию «бензоила пероксид и клиндамицин», является Клиндовит Комбо в виде геля.

Входящий в его состав клиндамицин 10 мг/г обладает бактериостатическим и противовоспалительным действием, способствует снижению содержания свободных жирных кислот на поверхности кожи[1] [14, 18].

Второй компонент бензоила пероксид 50 мг/г обладает бактерицидным и кератолитическим действием[2]. Терапевтический эффект Клиндовита Комбо наступает через 2 нед. применения препарата. Подкупает удобный режим применения – один раз в день [17].

В ряде исследований указана невысокая частота побочных явлений и возможность использования препарата во время беременности [10, 11, 16, 19]. Назначение препарата в данном случае необходимо с учетом более высокой ожидаемой пользы для матери в сравнении с потенциальным риском для плода.

Среди топических препаратов, оказывающих патогенетический эффект при акне, необходимо отметить азелаиновую кислоту, которая обладает комедонолитическим, противовоспалительным и бактерицидным действием [20–22]. Кроме того, известно, что азелаиновая кислота способствует выравниванию кожи [14, 22], может использоваться при беременности и лактации, т. к. родственна коже и нетоксична [1, 7]. Кроме того, к азелаиновой кислоте не развивается устойчивость бактерий даже при длительном применении [1].

Одним из хорошо зарекомендовавших себя препаратов азелаиновой кислоты является Азелик. Явным преимуществом нужно считать микронизацию азелаиновой кислоты в составе Азелика с распределением частиц 100× – не более 50 мкм и минимум 30× – не более 30 мкм, которые предпочтительны[3] [6, 7]. Данное обстоятельство

[1] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клиндовит Комбо. Рег. уд. №: ЛП-№(000122)-(РГ-RU).
[2] Там же.
[3] Объединение специалистов эстетической медицины. Практикум по акне. Режим доступа: https://www.russiansam.ru/show.phtm?num=11081.

● ***Рисунок 1.*** Пациентка Н. до лечения
● ***Figure 1.*** Patient N. before treatment

способствует более легкому проникновению через роговой слой кожи, лучшему растворению ее в протоках сальных желез и межклеточном пространстве и формированию высокой концентрации в месте нанесения [6, 7].

В основе Азелика заложена запатентованная формула вспомогательных компонентов, включающих сквалан, диметикон, метилпирролидон. Эмолент сквалан является естественным компонентом кожи, обладающим антиоксидантным и восстановительным свойствами, улучшает переносимость препарата. Эмолент диметикон, являясь гидрофобным неводным растворителем, способствует легкой впитываемости геля, не оставляя жирного блеска и белесых следов[4]. Мягкий растворитель метилпирролидон введен в Азелик для улучшения пенетрации азелаиновой кислоты в кожу.

Входящие в состав Азелика компоненты способствуют тому, что препарат легко наносится на кожу, хорошо переносится пациентами, некомедогенен и незаметен на коже[5].

● ***Рисунок 2.*** Пациентка Н. после лечения
● ***Figure 2.*** Patient N. after treatment

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Н. 17 лет обратилась к дерматологу с жалобами на высыпания на коже лица, которые начали появляться с 13-летнего возраста. Назначенное лечение не применили. Ухудшение в течение года (появление большого количества гнойных элементов, плотных образований и рубцов на коже), а также желание повзрослевшей девушки выглядеть лучше привело ее на консультацию (*рис. 1*). Поставлен диагноз «Акне, тяжелая степень».

При обследовании в анализах крови и мочи противопоказаний для назначения системных ретиноидов не выявлено. По результатам УЗИ органов малого таза патологии не выявлено.

Назначен системный изотретиноин (Акнекутан) в дозе 32 мг/сут с последующим постепенным снижением дозы каждые 3 мес. по 8 мг/сут. Местно назначен гель, содержащий азелаиновую кислоту (Азелик), один раз в день утром, комбинированный препарат, содержащий бензоила пероксид и клиндовит (Клиндовит Комбо), в виде геля один раз в день вечером на 3 нед.

Рекомендовано регулярное увлажнение кожи и слизистых, фотозащита, контрацепция. Результат проведенной терапии можно оценить на *рис. 2*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент С. 15 лет поступил в детское кожное отделение с диагнозом «Акне, тяжелая степень» (*рис. 3*).

На 3-й нед. лечения системным изотретиноином в дозе 40 мг/сут началась реакция обострения, в связи с чем мальчик был госпитализирован.

К получаемому лечению добавлено: гель, содержащий азелаиновую кислоту (Азелик), один раз в день утром,

[4] Объединение специалистов эстетической медицины. Практикум по акне. Режим доступа: https://www.russiansam.ru/show.phtm?num=11081.
[5] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Азелик (гель для наружного применения 15%). Рег. уд. №: ЛП-№(000270)-(РГ-RU).

● ***Рисунок 3.*** Пациент С. при поступлении
● ***Figure 3.*** Patient S. upon admission

● ***Рисунок 4.*** Пациент С. после курса терапии Клиндовитом Комбо
● ***Figure 4.*** Patient S. after a course of therapy with Clindovit Combo

комбинированный препарат, содержащий бензоила пероксид и клиндовит (Клиндовит Комбо), в виде геля один раз в день вечером на 3 нед., увлажнение кожи и слизистых. Результаты терапии представлены на *рис. 4*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Золотым стандартом топической терапии акне является применение как минимум двух препаратов, что будет оказывать влияние на различные факторы патогенеза акне, профилактировать развитие резистентности микроорганизмов и обеспечивать высокую эффективность и безопасность. Препаратом выбора может стать Клиндовит Комбо с выраженными противовоспалительными свойствами, оптимальной переносимостью, отсутствием комедогенности, зарекомендовавший себя как эффективное средство лечения акне тяжелой степени.

Поступила / Received 20.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.08.2024
Принята в печать / Accepted 04.08.2024

Список литературы / References

1. Каминская ТВ, Маруев МБ, Раковецкая ОГ, Корнюшина НИ, Зотова ЕБ, Шкурина ОА и др. Современные аспекты комбинированной наружной терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(4):65–72. https://doi.org/10.17116/klinderma201615465-72.
Kaminskaya TV, Maruev MB, Rakovetskaya OG, Kornyushina NI, Zotova EB, Shkurina OA et al. Current aspects of the combined topical treatment of acne. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2016;15(4):65–72. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma201615465-72.
2. Кубанов АА, Аравийская ЕА, Самцов АВ, Кондрахина ИН, Махакова ЮБ, Ласеев ДИ. *Акне вульгарные: клинические рекомендации*. М.; 2020. 33 с.
3. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology*. 2003;206(1):7–10. https://doi.org/10.1159/00006.
4. Ковалева ЮС, Кокина УА, Макаренко ЕС. Топическая комбинированная терапия легкой и средней степени тяжести. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(14):32–37. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-14-32-36.
Kovaleva YuS, Kokina OA, Makarenko YeS. Topical Combination Therapy for Mild to Moderate Acne. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(14):32–37. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-14-32-36.
5. Ковалева ЮС, Кокина ОА, Петренко ТП. Комбинированная топическая терапия акне: вопросы эффективности и безопасности. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(11):16–23. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-11-16-22.
Kovaleva YuS, Kokina OA, Makarenko YeS. Combined Topical Acne Therapy: Questions of Efficacy and Safety. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(11):16–23. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-11-16-22.
6. Ковалева ЮС, Ведлер АА, Кархова ВВ. Технология микронизации в дерматологии в аспекте терапевтического применения азелаиновой кислоты. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(6):13–20. https://doi.org/10.17116/klinderma20181706113.

Kovaleva YuS, Vedler AA, Karkhova VV. Micronization technology of in dermatology: therapeutic applications of azelaic acid (in Russian only). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2018;17(6):13–20. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma20181706113.
7. Ковалева ЮС, Решетова СВ, Николаева МГ. Акцент на азелаиновую кислоту в топической терапии розацеа. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021;20(5):103–108. https://doi.org/10.17116/klinderma202120051103.
Kovaleva JuS, Reshetova SV, Nikolaeva MG. Focus on azelaic acid in topical rosacea therapy. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2021;20(5):103–108. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma202120051103.
8. Rocha MA, Costa CS, Bagatin E. Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014;13(3):162–167. https://doi.org/10.2174/1871528113666140606110024.
9. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121(1):20–27. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x.
10. Humphrey S. Antibiotic resistance in acne treatment. *Skin Therapy Lett.* 2012;17(9):1–3. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23032935.
11. Leyden J, Kaidbey K, Levy SF. The combination formulation of clindamycin 1% plus benzoyl peroxide 5% versus 3 different formulations of topical clindamycin alone in the reduction of Propionibacterium acnes. An in vivo comparative study. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(4):263–266. https://doi.org/10.2165/00128071-200102040-00007.
12. Дворянкова ЕВ, Дениева МИ, Хисматуллина ЗР. Микробиом кожи у пациентов с акне. *Медицинский совет.* 2023;17(14):45–50. https://doi.org/10.21518/ms2023-264.
Dvoriankova EV, Denieva MI, Khismatullina ZR. Skin microbiome in patients with acne. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(14):45–50. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-264.
13. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2 Suppl.):S1–S23.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078.
14. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–973.e33. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037.
15. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, Levy SF. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther.* 2002;24(7):1117–1133. https://doi.org/10.1016/s0149-2918(02)80023-6.
16. Leyden JJ. Effect of topical benzoyl peroxide/clindamycin versus topical clindamycin and vehicle in the reduction of Propionibacterium acnes. *Cutis.* 2002;69(6):475–480. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12078851.
17. Taylor GA, Shalita AR. Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(4):261–265. https://doi.org/10.2165/00128071-200405040-00005.
18. Силина ЛВ, Письменная ЕВ, Колбина МС. Топические антибиотики в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;92(2):115–120. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-2-115-120.
Silina LV, Pismennaya EV, Kolbina MS. Topical antibiotics for acne treatment. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2016;92(2):115–120. (In Russ.) https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-2-115-120.
19. Кондратьева ЮС, Кокина ОА. Опыт использования в дерматологии азелаиновой кислоты. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;92(3):139–144. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-3-139-144.
Kondratyeva YS, Kokina OA. Experience of applying azelaic acid in dermatology. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2016;92(3):139–144. (In Russ.) https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-3-139-144.
20. Круглова ЛС (ред.). *Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 208 с. Режим доступа: https://static-sl.insales.ru/files/1/5856/15152864/original/akne_i_rozacea_.pdf.
21. Sethi A, Kaur T, Malhotra SK, Gambhir ML. Moisturizers: The Slippery Road. *Indian J Dermatol.* 2016;61(3):279–287. https://doi.org/10.4103/0019-5154.182427.
22. Стаценко АВ, Горбунов ЮГ, Хайрутдинов ВР, Шестопалов НЕ, Антонова ОВ. Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больных акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;90(5):100–105. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-5-100-105.
Statsenco AV, Gorbunov UG, Khairutdinov VR, Shestopalov NE, Antonova OV. Experience use of azelaic acid in patients with acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2014;90(5):100–105. (In Russ.) https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-5-100-105.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Загртдинова Ризида Миннесагитовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; kafedra.derma@yandex.ru
Загртдинова Ризиля Нуровна, ассистент кафедры дерматовенерологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; rizilya2012@yandex.ru
Мустафаева Эльнара Шахбазовна, клинический ординатор кафедры дерматовенерологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; Ehl1308@yandex.ru

Information about the authors:

Rizida M. Zagrtdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenerology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426056, Russia; kafedra.derma@yandex.ru
Rizilya N. Zagrtdinova, Assistant of the Department of Dermatoneverology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426056, Russia; rizilya2012@yandex.ru
Elnara Sh. Mustafayeva, Clinical Resident of the Department of Dermatovenerology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426056, Russia; Ehl1308@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-349

Обзорная статья / Review article

Обзор современных методов лечения мелазмы

Н.Ю. Бычкова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-8248-084X, udmsam@mail.ru
В.Е. Лемытская[2,4], https://orcid.org/0000-0001-5039-4691, lemytskaya@bk.ru
Ю.А. Соколовская[5], https://orcid.org/0000-0003-3403-0841, julia.sokolovskaya@beiersdorf.com
О.В. Жукова[2,3], https://orcid.org/0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru
Е.И. Касихина[2,3], https://orcid.org/0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

[1] Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

[3] Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

[4] «ЦИДК Остоженка»; 119034, Россия, Москва, ул. Остоженка, д. 25

[5] «Байерсдорф»; 105064, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9

Резюме

Мелазма – распространенное, сложно поддающееся лечению пигментное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующим течением. В статье проведен обзор этиологии, патогенеза и принципов терапии мелазмы. Отмечена многофакторная природа заболевания, включающая генетическую предрасположенность, воздействие ультрафиолетового и видимого света и гормональные факторы. Известно, что видимый свет, особенно высокоэнергетический видимый свет с длиной волны 400–500 нм (High Energy Visibly Light, HEV-лучи, синий свет), и длинноволновые UVA-лучи (370–400 нм) усугубляют течение мелазмы. Подчеркнута важность комплексного подхода к лечению, включающего устранение триггерных факторов, патогенетическую терапию и обязательную фотопротекцию с использованием современных солнцезащитных средств широкого спектра действия. Особое внимание уделено необходимости информирования пациентов о хроническом характере мелазмы и важности пролонгированной терапии. В статье рассмотрена многоуровневая схема лечения, основанная на применении топических препаратов и пилингов в качестве терапии первой линии, с осторожным и взвешенным использованием аппаратных методов на последующих этапах. Описаны ключевые принципы терапии гиперпигментации, а именно ингибирование меланогенеза, снижение транспорта меланосом и ускорение процессов элиминации меланина. Приведены примеры современных депигментирующих наружных средств, содержащих тиамидол (патент Beiersdorf AG), которые способствуют улучшению mMASI (модифицированный индекс тяжести и площади мелазмы) уже через 2 нед. применения, и обосновано их применение для моно- и комбинированной терапии мелазмы. Предложенная трехступенчатая схема лечения, адаптированная к тяжести заболевания, позволяет оптимизировать терапевтическую тактику с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Ключевые слова: тиамидол, меланогенез, солнцезащитные средства, тирозиназа человека, ингибитор тирозиназы, пилинги, транексамовая кислота, видимый свет, HEV-лучи

Для цитирования: Бычкова НЮ, Лемытская ВЕ, Соколовская ЮА, Жукова ОВ, Касихина ЕИ. Обзор современных методов лечения мелазмы. *Медицинский совет*. 2024;18(14):108–116. https://doi.org/10.21518/ms2024-349.

Конфликт интересов: Ю.А. Соколовская является сотрудником ООО «Байерсдорф», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Review of modern melasma treatment methods

Natalya Yu. Bychkova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-8248-084X, udmsam@mail.ru
Valentina E. Lemytskaya[2,4], https://orcid.org/0000-0001-5039-4691, lemytskaya@bk.ru
Julia A. Sokolovskaya[5], https://orcid.org/0000-0003-3403-0841, julia.sokolovskaya@beiersdorf.com
Olga V. Zhukova[2,3], https://orcid.org/0000-0001-5723-6573, klinderma@inbox.ru
Elena I. Kasikhina[2,3], https://orcid.org/0000-0002-0767-8821, kasprof@bk.ru

[1] State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Agency; 23, Marshala Novikova St., Moscow, 123098, Russia

[2] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklouho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

[3] Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

[4] CIDK Ostozhenka; 25, Ostozhenka St., Moscow, 119034, Russia

[5] Beiersdorf; 9, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105064, Russia

Abstract

Melasma is a common, difficult-to-treat pigmented skin disease characterized by a recurrent course. The article provides an overview of the etiology, pathogenesis and principles of melasma therapy. The multifactorial nature of the disease was noted, including genetic predisposition, exposure to ultraviolet and visible light, and hormonal factors. It is known that visible

© Бычкова НЮ, Лемытская ВЕ, Соколовская ЮА, Жукова ОВ, Касихина ЕИ, 2024

light, especially high-energy visible light with a wavelength of 400–500 nm (High Energy Visible Light, HEV rays, blue light), and long-wavelength UVA rays (370–400 nm) exacerbate the course of melasma. The importance of an integrated approach to treatment, including the elimination of trigger factors, pathogenetic therapy and mandatory photoprotection using modern broad-spectrum sunscreens, is emphasized. Special attention is paid to the need to inform patients about the chronic nature of melasma and the importance of prolonged therapy. The article considers a multi-level treatment regimen based on the use of topical drugs and peels as first-line therapy, with careful and balanced use of hardware methods at subsequent stages. The key principles of hyperpigmentation therapy are described, namely, inhibition of melanogenesis, reduction of melanosome transport and acceleration of melanin elimination processes. Given example of modern depigmenting topical treatment containing Thiamidol (Beiersdorf AG patent), which contribute to the improvement of mMASI (Modified Melasma Area and Severity Index) after 2 weeks of usage, and justified treatment with Thiamidol for mono- and combination therapy of melasma. The proposed three-stage treatment regimen, adapted to the severity of the disease, makes it possible to optimize therapeutic tactics taking into account the individual characteristics of the patient.

Keywords: thiamidol, melanogenesis, photoprotection, human tyrosinase, tyrosinase inhibitor, peels, tranexamic acid, visible light, HEV light

For citation: Bychkova NYu, Lemytskaya VE, Sokolovskaya JuA, Zhukova OV, Kasikhina EI. Review of modern melasma treatment methods. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):108–116. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-349.

Conflict of interest: Ju.A. Sokolovskaya – employee of LLC Beiersdorf. The other authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мелазма – многофакторное приобретенное доброкачественное пигментное заболевание, характеризующееся симметричным сетчатым гипермеланозом с неровным контуром, от светло-серого до темного коричневого цвета, длительным течением с частыми рецидивами и резистентностью к лечению [1].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность мелазмы в популяции не превышает 1%, а в группах с повышенным риском варьируется в пределах от 9 до 50% [2–4] и определяется генетическими, географическими особенностями и полученной дозой УФО. Имеются сообщения, что мелазмой в США страдают около 6 млн человек. Чаще она наблюдается у женщин с III–IV фототипом в возрасте около 30 лет. У мужчин мелазма встречается значительно реже, до 20% случаев от всех заболевших [5]. Данные о распространенности заболевания на территории Российской Федерации отсутствуют.

Рядом исследователей отмечается роль генетических факторов в развитии мелазмы [6–8]. По данным международного опроса, проведенного J.P. Ortonne et al. в 2009 г., 48% респондентов указали на наличие мелазмы среди родственников, из них 97% отметили ее у родственников первой линии [9]. Имеются данные об усилении регуляции генов, которые принимают участие в синтезе меланина (TYR, TYRP1, DCT и SILV), но на сегодняшний день нет информации о вариантах наследования данной патологии [8].

Описано влияние хронологического возраста на появление участков гиперпигментации: в ходе онтогенеза может повышаться активность тирозиназы, тирозинподобного белка (TRP-1) и гена MITF, что приводит к образованию меланодермии и солнечного лентиго [10].

В настоящее время установлено влияние видимого света на пигментацию [11]. Видимый свет, особенно высокоэнергетический видимый свет с длиной волны 400–500 нм (High Energy Visibly Light, HEV-лучи, синий свет), и длинноволновые UVA-лучи (370–400 нм) усугубляют течение мелазмы [12]. Исследование, проведенное в 2020 г. у пациентов с мелазмой, показало, что HEV-лучи индуцируют меланогенез как в зонах гиперпигментации, так и в окружающей коже, что позволяет предположить, что синий свет оказывает стимулирующее воздействие как на первичное возникновение, так и на прогрессирование мелазмы [13].

Появление очагов гипермеланоза во время беременности или приема гормональных препаратов, особенно комбинированных оральных контрацептивов, подтверждает роль нарушений гормональной регуляции в развитии мелазмы. По данным разных исследователей, мелазма, спровоцированная беременностью, диагностирована у 14,5–56% пациенток, а прием гормональных препаратов зарегистрирован у 11,3–46% женщин с мелазмой [14]. По имеющимся данным, эстрогены повышают активность белка, содержащего домен PDZ (PDZK1), что приводит к увеличению активности тирозиназы [15].

Мелазма также часто сочетается с резистентностью к инсулину, дисфункцией щитовидной железы, психоэмоциональными расстройствами (депрессией) [16]. По данным S. Deshpande, депрессия диагностируется у 76% пациентов с мелазмой, что является важной социально значимой проблемой [17].

Лечение мелазмы начинается с устранения факторов риска и/или контроля над ними и обязательной фотопротекции. Патогенетическая терапия включает ингибирование синтеза меланина, уменьшение переноса меланосом от меланоцитов к кератиноцитам и ускорение эпидермальной кинетики для удаления гранул меланина в составе меланоцитов [18].

Согласно рекомендациям FDA по фотопротекции 2022 г., фотозащита включает в себя правила пребывания на солнце, использование защитной одежды и нанесение фотопротекторов с SPF30 и выше [19]. Солнцезащитные средства широкого спектра действия являются обязательным условием терапии мелазмы, но они не предотвращают рецидивы [20].

Считается установленным, что синий свет (HEV) индуцирует меланогенез, оказывая стимулирующее влияние на возникновение и прогрессирование мелазмы [12]. Поэтому солнцезащитные средства широкого спектра необходимо использовать круглый год. Комбинации ингредиентов с тонирующими пигментами показали лучшие результаты в предотвращении рецидивов мелазмы по сравнению с использованием только УФ-фильтров широкого спектра защиты [21].

Однако в повседневной практике практически невозможно использовать солнцезащитные средства, эффективные против всего спектра видимого излучения и подходящие большинству людей, поэтому для пациентов с оттенком кожи, который не соответствует предлагаемым цветам тонированных солнцезащитных кремов, одной из альтернатив является использование солнцезащитного средства с высокой степенью защиты от UVB- и UVA-лучей без оттенка, а затем нанесение тонального крема, содержащего высокую концентрацию пигментов в форме оксида железа, для обеспечения защиты от HEV-лучей [13].

В соответствии с данными опроса, проведенного врачами в 2020 г. в рамках консенсуса по фотозащите, установлено, что 42,9% опрошенных врачей не обращают достаточного внимания на просвещение пациентов о важности фотопротекции и правилах ее применения [22].

Для профилактики рецидивов мелазмы рекомендовано выбирать средство не только с высоким фактором защиты от UVB-лучей – SPF30+, но и защитой от длинноволновых UVA- и HEV-лучей. При этом следует отдавать предпочтение сочетанию UVA- и UVB-фильтров широкого спектра действия с антиоксидантами и блокаторами видимого света, например с оксидом железа, который создает тонирующий оттенок и непроницаем для HEV-лучей.

Требования к солнцезащитным средствам при мелазме [13] и пример таких средств представлены в *табл. 1*.

Ввиду особенностей патогенеза, длительности течения и высокой частоты рецидивов, мелазма рассматривается как сложное для терапии заболевание. В начале лечения пациент должен быть информирован, что возможны рецидивы и требуется мультимодальное, нередко длительное лечение. Местное лечение и пилинги большинством авторов предлагаются в качестве терапии первой линии, нерациональное применение аппаратных методов может усугубить ситуацию и требует глубокого знания технологии и возможностей конкретного оборудования[1] [1, 12]. Для оптимизации терапии мелазмы в 2023 г. группа специалистов предложила использовать схему назначения лечения по трем линиям терапии в зависимости от тяжести заболевания [1].

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕЛАЗМЫ

В качестве терапии первой линии широко применяются топические средства, включая гидрохинон, ретиноиды, кислоты и экстракты растений. Механизм действия большинства этих препаратов заключается в ингибировании тирозиназы и ускорении процессов десквамации, способствующей отшелушиванию пигментированных клеток.

В *табл. 2* представлен обзор основных топических средств, применяемых для лечения гиперпигментации, с описанием их механизмов действия и наиболее частых побочных эффектов. Несмотря на их высокую эффективность для лечения мелазмы, местные препараты могут вызывать ряд побочных эффектов, наиболее распространенными из которых являются раздражение, зуд и шелушение кожи. Поэтому поиск современных эффективных и безопасных средств представляется весьма актуальным.

Одним из наиболее перспективных топических средств из группы ингибиторов тирозиназы с минимальными побочными эффектами является тиамидол (Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol, патент Beiersdorf AG). В сравнительном исследовании после 12 нед. лечения индекс mMASI снизился на -2,84 ± 2,25 на стороне лица, где использовали 0,2% тиамидол (vs -1,52 ± 2,15 на стороне,

[1] Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». *Хлоазма: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: https://www.rodv.ru/upload/iblock/19f/19fa3931b1468e5d31545d3f78c4ab7e.docx?ysclid=m03y6trdve928680611/.

Таблица 1. Требования к солнцезащитным средствам при мелазме
Table 1. Sunscreen requirements for melasma

Требования к солнцезащитным средствам при мелазме		Eucerin Anti-Pigment дневной крем SPF30	Eucerin Pigment Control флюид SPF50+
Защита от солнца	UVB + UVA (включая длинноволновые UVA)	Расширенная спектральная защита – 5 фильтров UVB/UVA	
	≥SPF 30	SPF30	SPF50+
Текстура	Легкая, нежирная, без белых следов на коже	Легкий крем	Кремовый флюид
Активные ингредиенты	Антиоксиданты	Ликохалкон А, витамин Е	Глицирретиновая кислота, ликохалкон А
	Противовоспалительные компоненты	Ликохалкон А	Ликохалкон А
	Депигментирующие агенты	**Тиамидол 0,2%**	**Тиамидол 0,2%**
Тонированные средства	Камуфлирующий тон может улучшить внешний вид и качество жизни	Не содержат пигмента, бесцветные, подходят как база для макияжа и последующего нанесения камуфляжа	
	Оксид железа (пигмент в тонированных средствах) защищает от HEV и длинноволновых UVA-лучей		

● ***Таблица 2.*** Топические средства для лечения гиперпигментации
● ***Table 2.*** Topical treatments for hyperpigmentation

Топическое средство	Механизм действия	Побочные эффекты
Гидрохинон	Ингибирование тирозиназы; меланоцитостатическое действие	Дерматит Экзогенный охроноз Коллоидные милиумы Каплевидный гипомеланоз [23–25]
Мехинол (4-гидроксикиа-низол)	Ингибирование тирозиназы	Нет данных, т. к. использование в моноварианте не описано [26, 27]
Ретиноиды	Ингибирование тирозиназы Ускорение десквамации Снижение переноса меланосом в поверхностные слои	Дерматит Поствоспалительная гиперпигментация [28, 29]
Азелаиновая кислота	Ингибирование тирозиназы и митохондриальной оксидоредуктазы	Дерматит [30]
Ниацинамид	Блокирование переноса меланосом к кератиноцитам	Дерматит Эритема [31]
Аскорбиновая кислота	Снижение синтеза и ингибирование тирозиназы	Дерматит [32]
Альфа-токоферол	Ингибирование тирозиназы. Снижение перекисного окисления липидов мембраны меланоцитов	Дерматит [33]
Ликвиртин	Диспергирование меланина	Не описаны [30]
Флутамид	Действие на альфа-меланоцитстимулирующий гормон и циклический аденозинмонофосфат	Кожные аллергические реакции [34]
Тиамидол	Селективное ингибирование тирозиназы человека	Не описаны

где наносили 2% гидрохинон). При самооценке 96% испытуемых сообщили об улучшении пигментации на стороне применения тиамидола, в то время как улучшения на стороне использования 2% гидрохинона отметили только 57%. При этом у 10% пациентов, получавших гидрохинон, через 12 нед. наблюдалось ухудшение показателей mMASI. Анализ клинических фотографий показал статистически значимое улучшение калориметрических показателей на стороне использования тиамидола уже на 2-й нед. терапии. При лечении тиамидолом побочных эффектов не наблюдалось [35].

В другом исследовании тиамидол 0,2% продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с гидрохиноном 4% со средним снижением mMASI -43% (vs -33% в группе гидрохинона) [36]. Изучая безопасность применения гидрохинона, T. Mann et al. использовали гидрохинон и тиамидол на культурах меланоцитов, чтобы оценить обратимость ингибирования тирозиназы и способность восстанавливать синтез меланина после прекращения 2-недельной инкубации с 1 мкмоль/л препаратов. Меланоциты, которые были ингибированы тиамидолом, возобновили выработку меланина, достигнув исходного уровня в течение 1 нед. Напротив, клетки, обработанные гидрохиноном, не восстановили свою способность вырабатывать меланин в полном объеме даже по истечении 2 нед., что свидетельствует о меланотоксическом действии гидрохинона [37]. При этом гидрохинон был неэффективен в селективном ингибировании именно тирозиназы человека, ингибируя ее лишь незначительно и достигая IC50 (50% ингибирования фермента) в дозе около 4 000 мкмоль/л (vs тиамидол 1,1 мкмоль/л) [37]. Хотя гидрохинон рассматривался как ингибитор тирозиназы с начала 1990-х гг., на человеческой тирозиназе гидрохинон работает недостаточно эффективно, а депигментирующий эффект, возможно, обусловлен необратимым цито- и меланотоксическим действием.

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕЛАЗМЫ

Ко второй линии терапии относится применение химических пилингов или комбинированных топических препаратов, включающих гидрохинон, ретинол и гормональные средства, в виде двойной или тройной комбинации. Присутствие третиноина в комбинации предотвращает окисление гидрохинона, что уменьшает выраженность побочных эффектов и ускоряет десквамацию кератиноцитов. Одним из первых вариантов комбинации была формула Клигмана, состоящая из 5% гидрохинона, 0,1% третиноина и 0,1% дексаметазона. В настоящее время были предложены другие варианты двойной и тройной терапии с целью повышения безопасности применения. Это модифицированная формула Клигмана, включающая 4% гидрохинона, 0,05% третиноина и 1% гидрокортизона ацетата, и формула Патак, содержащая 2% гидрохинона и 0,05–0,1% третиноина.

Согласно данным проведенных исследований, комбинированная терапия показала более высокую эффективность по сравнению с монотерапией гидрохиноном. Несмотря на то что в исследуемых группах отмечались побочные эффекты в виде эритемы, степень их выраженности была значительно ниже. После окончания лечения ни у одного пациента не было отмечено атрофии, которая могла бы быть вызвана применением кортикостероидов в составе тройной терапии [38, 39].

C. Bertold et al. в 2023 г. провели двойное слепое сравнительное исследование эффективности формулы Клигмана с формулой, в которой 5% гидрохинон был заменен 0,1% тиамидолом [40]. Новая формула с тиамидолом, применяемая один раз в день в сочетании с ежедневными солнцезащитными средствами, продемонстрировала высокую эффективность в лечении мелазмы и снизила mMASI на -63% на 12-й нед. по сравнению с -39% в группе классической формулы Клигмана. Индекс MelasQoL (влияние мелазмы на качество жизни) в группе, получавшей новую формулу, через 12 нед. снизился более эффективно на -12,57

(vs -6,66 в группе классической формулы). Таким образом, новая формула, содержащая тиамидол, по меньшей мере не менее эффективна, чем самое мощное трио Клигмана.

Для комбинированного лечения мелазмы используются химические пилинги – различные по составу, концентрации и глубине воздействия. Они могут быть моно- или поликомпонентными, оказывать кератолитический эффект или приводить к денатурации белка.

К кератолитикам относятся альфа-кислоты (гликолевая, яблочная, лимонная, молочная), бета-кислоты (салициловая), пировиноградная, ретиноевая кислоты, раствор Джесснера (14% резорцин, 14% молочная кислота, 14% салициловая кислота) и др. В основе механизма действия лежит лизис десмосом эпидермальных клеток, что приводит к десквамации корнеоцитов, содержащих гранулы меланина, и осветлению участков пигментации. Эти пилинги не действуют непосредственно на меланоциты, а только уменьшают количество меланина в роговом слое кожи [41].

К белковым денатуратам относятся трихлоруксусная кислота (ТСА), фенол и кротоновое масло. В качестве химического пилинга в России фенол не используется из-за возможности системного действия на организм, вероятности развития аритмии, почечной недостаточности, гепатотоксичности. В основе действия данных пилингов лежит кератолиз, коагуляция и денатурация белков эпидермиса и дермы за счет воздействия на дисульфидные связи. Белковые денатураты могут проникать до базального слоя и оказывать действие на меланоциты, устраняя пигментацию [42].

Также к белковым денатуратам относится новый вид препаратов – «солевые пилинги». В их составе комбинируются соли трехлоруксусной кислоты, перекиси водорода и дополнительные активные ингредиенты (койевая, пировиноградная и миндальная кислоты, производные ретинола, факторы роста, антиоксиданты и другие компоненты). Трихлорацетат аммония распадается с высвобождением мочевины и пероксида, который быстро разлагается до воды и кислорода, и ТСА, которая денатурирует эпителиоциты, меланоциты и белковые коллагеновые структуры, делая их доступными для разрушения металлопротеиназами и стимулируя последующий синтез, а кислород интенсифицирует клеточное дыхание и синтетическую активность фибробластов. Перекись водорода является активатором аммониевой соли трихлоруксусной кислоты, а дополнительные ингредиенты оказывают более выраженное воздействие на меланоциты [43].

В сравнительном исследовании применения пилингов у пациентов с резистентной мелазмой установлено, что 10–15% ТСА давал лучшие результаты, чем 55–75% гликолевый пилинг. При этом частота рецидивов была ниже в группе с применением гликолевого пилинга: 5,9% против 25% в группе с ТСА [44].

Результаты другого исследования продемонстрировали, что 30% гликолевый и 15% трихлоруксусный пилинги клинически более результативны, чем пилинг с 92% молочной кислотой. Побочные эффекты наблюдались в группе с ТСА-пилингом [45].

A. Modi провел сравнительную оценку эффективности пилингов Джесснера и 35% гликолевого в качестве адъювантной терапии к модифицированной формуле Клигмана (2% гидрохинон, 0,025% третиноин и 0,01% фторацинолон), получив сопоставимый профиль безопасности и эффективности обоих препаратов [46].

Ретиноевая кислота вызывает диспергирование меланина в эпидермисе. По данным литературы, 1% третиноиновый пилинг дает лучшие результаты в лечении мелазмы в течение 12 нед. в отличие от ежедневного топического применения 0,1% третиноинового крема, где требуется около 24 нед. для получения сопоставимых результатов. В сравнении с 70% гликолевым пилинг с 1% третиноином обладает меньшим раздражающим действием. По эффективности между этими пилингами разницы не выявлено [47].

Необходимо учитывать, что действие химических пилингов может спровоцировать поствоспалительную гиперпигментацию, особенно у пациентов с темными фототипами кожи [45, 48].

Многие авторы применяют в своей практике различные мезотерапевтические методы, в частности интрадермальное введение транексамовой кислоты в мультимодальных протоколах лечения мелазмы.

Транексамовая кислота (ТХА) — это антифибринолитическое средство, одобренное FDA для лечения меноррагий и стоматологических процедур у пациентов с гемофилией. В 1979 г. было впервые отмечено уменьшение выраженности пигментации у пациентов, принимавших транексамовую кислоту. Метаанализ 16 исследований подтвердил эффективность ТХА в лечении мелазмы, продемонстрировав статистически значимое снижение выраженности пигментации после мезотерапии с ТХА в концентрации 4 мг/мл. Механизм действия ТХА связан с блокированием связывания плазминогена с кератиноцитами, что приводит к снижению высвобождения арахидоновой кислоты и, как следствие, продукции простагландинов – стимуляторов тирозиназы. Кроме того, предполагается, что ТХА ингибирует высвобождение VEGF, фактора роста эндотелия сосудов, снижая эритему и выраженность сосудистого рисунка [49]. В другом рандомизированном исследовании авторами не было получено убедительных результатов между введением транексамовой и аскорбиновой кислот при помощи мезороллера [50, 51]. Требуются дальнейшие исследования, подтверждающие преимущества того или иного способа применения транексамовой кислоты, их кратности, интервалов между введениями и длительности курсов. Описываемая клиническая гетерогенность клинических результатов предполагает необходимость более обоснованных протоколов лечения.

По данным исследования M. Mumtaz, выявлено, что богатая тромбоцитами плазма (PRP) имеет превосходство по сравнению с ТХА в отношении улучшения состояния кожи. Эффективность PRP объясняется многофакторным механизмом действия, обусловленным наличием в ней факторов роста, таких как TGF-β, ингибирующих экспрессию тирозиназы [52].

Витамин С. Несмотря на широкое применение витамина С в мезотерапии, его эффективность в лечении мелазмы требует дальнейшего изучения. Предполагается, что депигментирующее действие витамина С связано

с хелатированием ионов меди, необходимых для функционирования ферментов меланогенеза [53].

Глутатион применялся в исследовании в комбинированном протоколе мезотерапии с ТХА и витамином С на одной стороне лица в сравнении с комбинацией «ТХА + витамин С» на другой половине. По результатам исследования комбинация с глутатионом показала более высокую эффективность. Депигментирующий эффект глутатиона может быть связан с прямым ингибированием тирозиназы, антиоксидантным действием и регуляцией активности факторов, стимулирующих меланогенез [54].

Биологические агенты. Инъекции или микронидлинг с применением биологических агентов, таких как факторы роста, полинуклеотиды, экзосомы и др., рассматриваются как перспективное направление в лечении мелазмы. Терапевтический эффект обусловлен стимуляцией регенерации кожи и подавлением меланогенеза [55].

Одним из направлений терапии нарушений пигментации кожи является применение гидролизата плаценты человека (ГПЧ), который содержит ростовые факторы, меланоцитрегулирующие пептиды и другие биологически активные компоненты [56–58]. Высокая эффективность препаратов плаценты в лечении мелазмы обусловлена способностью воздействовать на меланогенез путем влияния на экспрессию тирозиназы и тирозиназасвязанных белков 1 и 2 (TRP1 и TRP2). В 1982 г. препарат экстракта человеческой плаценты впервые успешно был использован для лечения мелазмы у 47 женщин [59, 60].

ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕЛАЗМЫ

При недостаточном эффекте от предыдущих линий терапии рекомендуется применение препаратов третьей линии, которая включает системное использование транексамовой кислоты и аппаратные методы.

Транексамовая кислота применяется в виде перорального препарата для антифибринолитической терапии, чаще всего в гинекологической и хирургической практике. Она действует как ингибитор фибринолиза и оказывает противовоспалительное действие [61]. Механизм действия транексамовой кислоты при мелазме заключается в ингибировании активности плазмина в кератиноцитах, вызванной УФ-излучением [62].

Доза транексамовой кислоты с целью лечения мелазмы при пероральном приеме варьируется от 500 до 1500 мг в день [63]. Средняя продолжительность приема составляет 2–6 мес.

Обзор 9 исследований, проведенный M. Perper, позволяет сделать вывод об эффективности перорального применения 250 мг транексамовой кислоты 2–3 раза в день в лечении мелазмы [64]. В данном обзоре среди редких побочных эффектов пациенты отмечали легкий желудочно-кишечный дискомфорт, эритему, гипоменорею, учащенное сердцебиение, крапивницу, незначительное повышение уровня АЛТ, алопецию, сонливость и снижение либидо.

На данный момент имеется недостаточно статистических данных о системном применении транексамовой кислоты при мелазме, а также отсутствует анализ осложнений при ее применении. В других областях медицины были зарегистрированы случаи тромбозов и судорог при применении транексамовой кислоты в дозах, меньших или сравнимых с рекомендованными для лечения мелазмы [61].

Аппаратные методы

В последние годы накоплен и систематизирован опыт лечения мелазмы с помощью лазерных и световых технологий. Теория лазерной терапии для лечения кожных заболеваний впервые была исследована в 1983 г. Андерсоном и Пэрришем. Было отмечено, что очаги гиперпигментации обладают определенными тепловыми и поглощающими свойствами, что позволяет избирательно воздействовать на них. Аппаратные методы могут привести к развитию воспаления и стимуляции меланогенеза за счет нежелательных фототермических эффектов, особенно у пациентов с более темным типом кожи [65].

В литературе встречаются сравнительные исследования разных аппаратных методов лечения меланодермии. Интенсивный импульсный свет (IPL) генерируется дуговой лампой, испускающей широкополосное некогерентное излучение в диапазоне от 515 до 1200 нм. Применение сменных фильтров позволяет ограничить спектр излучения, воздействуя преимущественно на целевые хромофоры, такие как меланин и гемоглобин. Миллисекундная длительность импульса способствует эффективному распределению тепла в тканях, минимизируя риск развития побочных эффектов, таких как поствоспалительная гиперпигментация, часто возникающая при перегреве [18, 66].

По результатам метаанализа, проведенного J. Yi, установлено, что комбинированное лечение мелазмы с применением интенсивного импульсного света (IPL) демонстрирует эффективность в снижении MASI и повышении удовлетворенности пациентов [67].

Несмотря на то что IPL-терапия может быть эффективной для пациентов с мелазмой, резистентной к местному лечению, для предотвращения рецидивов рекомендуется комбинировать ее с наружными депигментирующими и солнцезащитными средствами в течение 6–12 мес. после процедуры. Пациенты с фототипами кожи I–III и эпидермальной мелазмой считаются наиболее подходящими кандидатами для IPL-терапии [68].

Лазеры с модуляцией добротности, генерирующие высокоинтенсивные импульсы ультракороткой длительности с частотой, значительно превышающей таковую у IPL, широко применяются для лечения мелазмы. Действие этих лазеров направлено на меланин, и они доступны на различных длинах волн, включая рубиновый (694 нм), александритовый (755 нм) и неодимовый YAG (Nd: YAG; 532 нм или 1064 нм) [68].

На сегодня не описан механизм действия Nd:YAG при меланодермии, т. к. исследования с гистопатологией и молекулярным изучением мелазмы малочисленны [69]. В Азии Nd:YAG считается «золотым стандартом» лечения. Рекомендованный курс терапии составляет обычно 10 сеансов в 7–14 дней на длине волны 1064 нм с низкой плотностью энергии (1–3 дж/см^2) коллимированным лучом с большим размером пятна. Такой подход был рекомендован после проведения эксперимента J.E. Kim на модели рыбки Данио,

у которой меланофоры расположены снаружи. В ходе исследования выявлено, что при использовании низкой плотности энергии происходит избирательный фототермолиз меланосом, при этом не повреждаются меланоциты, а при более высоких параметрах наблюдается апоптоз меланоцитов. Эти экспериментальные данные совпадают с результатами гистологического исследования кожи человека, которые показали снижение экспрессии меланогенных белков (TRP-1, TRP-2, NGF, a-MSH и тирозиназы), а также меланина в пораженной коже после Nd:YAG-лечения с модуляцией добротности, тогда как количество меланоцитов не изменилось после лечения, что подтверждает теорию субклеточного селективного фототермолиза [70].

Пикосекундные лазеры представляют собой новое поколение лазерных систем, генерирующих ультракороткие импульсы длительностью в пикосекундном диапазоне. В отличие от фототермического воздействия традиционных лазеров пикосекундные лазеры вызывают фотоакустическую фрагментацию меланина, что обеспечивает более эффективное удаление пигмента с минимальным риском термического повреждения окружающих тканей. Эти лазерные системы (длина волны 532, 755 и 1064 нм) рассматриваются как перспективный метод лечения мелазмы. Несмотря на ограниченное количество исследований в этой области, ряд авторов включают пикосекундные лазеры в список рекомендованных методов лечения для пациентов с мелазмой [71, 72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованиями последних лет установлено, что мелазму следует рассматривать как один из фенотипов фотостарения. Важно отметить, что воспаление, солнечный эластоз и неоваскуляризация играют значительную роль в патогенезе мелазмы. Лечение мелазмы требует комплексного подхода, который начинается с выявления и устранения триггерных факторов, а также обеспечения адекватной фотопротекции. Ключевыми принципами терапии гиперпигментации являются: ингибирование меланогенеза, снижение транспорта меланосом и ускорение процессов элиминации меланина, дополненное дермальной таргетной аппаратной терапией [73]. Применение современных депигментирующих наружных средств, содержащих тиамидол (Beiersdorf AG), способствует улучшению состояния кожи уже через 2 нед. применения и может быть рекомендовано для моно- и комбинированной терапии мелазмы.

Установление доверительных отношений с пациентом и детальное обсуждение всех аспектов лечения – ключевые факторы достижения высокой приверженности и соблюдения назначенного режима. Данный акцент особенно важен при формировании траектории длительного комплексного подхода к коррекции этой патологии.

Поступила / Received 17.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.06.2024
Принята в печать / Accepted 20.06.2024

Список литературы / References

1. Desai S, Chan L, Handog E, Djojoseputro L, Lim J, Ling R et al. Optimizing Melasma Management With Topical Tranexamic Acid: An Expert Consensus. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(4):386–392. https://doi.org/10.36849/JDD.7104.
2. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol*. 2006;45(3):285–288. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02470.x.
3. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. *Dermatol Clin*. 2003;21(4):601–607. https://doi.org/10.1016/s0733-8635(03)00075-5.
4. Rathore SP, Gupta S, Gupta V. Pattern and prevalence of physiological cutaneous changes in pregnancy: a study of 2000 antenatal women. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(3):402. https://doi.org/10.4103/0378-6323.79741.
5. Mahajan VK, Patil A, Blicharz L, Kassir M, Konnikov N, Gold MH et al. Medical therapies for melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(9):3707–3728. https://doi.org/10.1111/jocd.15242.
6. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(6):648–660. https://doi.org/10.1111/pcmr.12404.
7. Holmo NF, Ramos GB, Salomão H, Werneck RI, Mira MT, Miot LDB et al. Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(10):827–831. https://doi.org/10.1007/s00403-018-1861-5.
8. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*. 2011;131(8):1692–1700. https://doi.org/10.1038/jid.2011.109.
9. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(11):1254–1262. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03295.x.
10. Hirobe T, Ishikawa A. l-tyrosine induces melanocyte differentiation in novel pink-eyed dilution castaneus mouse mutant showing age-related pigmentation. *J Dermatol Sci*. 2015;80(3):203–211. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.10.002.
11. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2092–2097. https://doi.org/10.1038/jid.2010.95.
12. Alcantara GP, Esposito ACC, Olivatti TOF, Yoshida MM, Miot HA. Evaluation of ex vivo melanogenic response to UVB, UVA, and visible light in facial melasma and unaffected adjacent skin. *An Bras Dermatol*. 2020;95(6):684–690. https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.02.015.
13. Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Granger C, Trullàs C, Passeron T. Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(6):515–521. https://doi.org/10.1111/phpp.12783.
14. Tamega Ade A, Miot HA, Moço NP, Silva MG, Marques ME, Miot LD. Gene and protein expression of oestrogen-β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37(2):222–228. https://doi.org/10.1111/ics.12186.
15. Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. *J Invest Dermatol*. 2012;132(11):2622–2631. https://doi.org/10.1038/jid.2012.175.
16. Handog EB (ed.). *Melasma and vitiligo in brown skin*. Springer India; 2017. 377 p. Available at: https://link.springer.com/book/10.1007/978-81-322-3664-1.
17. Deshpande SS, Khatu SS, Pardeshi GS, Gokhale NR. Cross-sectional study of psychiatric morbidity in patients with melasma. *Indian J Psychiatry*. 2018;60(3):324–328. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_115_16.
18. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1):11–20. https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.01.004
19. Rigel DS, Taylor SC, Lim HW, Alexis AF, Armstrong AW, Chiesa Fuxench ZC et al. Photoprotection for skin of all color: Consensus and clinical guidance from an expert panel. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3 Suppl.):S1-S8. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.12.019.
20. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):689–697. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.046.
21. Philipp-Dormston WG. Melasma: A Step-by-Step Approach Towards a Multimodal Combination Therapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:1203–1216. https://doi.org/10.2147/CCID.S372456.
22. Song H, Beckles A, Salian P, Porter ML. Sunscreen recommendations for patients with skin of color in the popular press and in the dermatology clinic. *Int J Womens Dermatol*. 2020;7(2):165–170. https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.10.008
23. Grimes PE. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(2):77–85. https://doi.org/10.1016/j.sder.2009.04.001.

24. Levitt J. The safety of hydroquinone: a dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):854–872. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.02.020.
25. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(7):781–787. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01670.x.
26. Fleischer AB Jr, Schwartzel EH, Colby SI, Altman DJ. The combination of 2% 4-hydroxyanisole (Mequinol) and 0.01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines and related hyperpigmented lesions in two double-blind multicenter clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(3):459–467. https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90219-6.
27. Draelos ZD. The combination of 2% 4-hydroxyanisole (mequinol) and 0.01% tretinoin effectively improves the appearance of solar lentigines in ethnic groups. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5(3):239–244. https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2006.00260.x.
28. Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):369–373. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.044.
29. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, Draelos Z, Cook-Bolden F, Dirschka T et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):166–173. https://doi.org/10.1111/jdv.15794.
30. Murphy MJ, Dow AA. Natural Cosmeceutical Ingredients for the Management of Hyperpigmentation in Hispanic and Latino Women. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14(8):52–56. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34840659.
31. Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B, Oros-Ovalle C, Fuentes-Ahumada C, González FJ et al. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Res Pract.* 2011;2011:379173. https://doi.org/10.1155/2011/379173.
32. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022;15(5):19–28. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35642229.
33. Hayakawa R, Ueda H, Nozaki T, Izawa Y, Yokotake J, Yazaki K et al. Effects of combination treatment with vitamins E and C on chloasma and pigmented contact dermatitis. A double blind controlled clinical trial. *Acta Vitaminol Enzymol.* 1981;3(1):31–38. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7027767.
34. Sarkar R, Bansal A, Ailawadi P. Future therapies in melasma: What lies ahead? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2020;86(1):8–17. https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL_633_18.
35. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol.* 2019;139(8):1691–1698.e6. https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.013.
36. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP, Esposito ACC, Miot LDB, Bagatin E, Miot HA. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1881–1887. https://doi.org/10.1111/jdv.17344.
37. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggers K, Scherner C, Wenck H et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol.* 2018;138(7):1601–1608. https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.019.
38. Lee MH, Kim HJ, Ha DJ, Paik JH, Kim HY. Therapeutic effect of topical application of linoleic acid and lincomycin in combination with betamethasone valerate in melasma patients. *J Korean Med Sci.* 2002;17(4):518–523. https://doi.org/10.3346/jkms.2002.17.4.518.
39. Grimes PE, Bhawan J, Guevara IL, Colón LE, Johnson LA, Gottschalk RW, Pandya AG. Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):962–967. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.067.
40. Bertold C, Fontas E, Singh T, Gastaut N, Ruitort S, Wehrlen Pugliese S, Passeron T. Efficacy and safety of a novel triple combination cream compared to Kligman's trio for melasma: A 24-week double-blind prospective randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(12):2601–2607. https://doi.org/10.1111/jdv.19455.
41. Conforti C, Zalaudek I, Vezzoni R, Retrosi C, Fai A, Fadda S et al. Chemical peeling for acne and melasma: current knowledge and innovations. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155(3):280–285. https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06425-3.
42. Samargandy S, Raggio BS. Chemical Peels for Skin Resurfacing. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613532/
43. Alajmi A, Niaz G, Chen C, Lee K. A 15% Trichloroacetic Acid + 3% Glycolic Acid Chemical Peel Series Improves Appearance of Hand Lentigines: An Evaluator-Blinded, Split-Hand Prospective Trial. *Dermatol Surg.* 2024;50(5):467–470. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000004114.
44. Sharad J. Glycolic acid peel therapy – a current review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:281–288. https://doi.org/10.2147/CCID.S34029.
45. Sahu P, Dayal S. Most worthwhile superficial chemical peel for melasma of skin of color: Authors' experience of glycolic, trichloroacetic acid, and lactic peel. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14693. https://doi.org/10.1111/dth.14693.
46. Modi A, Parmar S, Marfatiya Y. Comparative Efficacy Of 35% Glycolic Acid Peel vs. Jessner Peel as an Adjuvant to Topical Triple Combination (2% Hydroquinone, 0.025% Tretinoin, 0.01% Fluocinolone Acetonide) Therapy in Melasma Females Cases. *J Cosmet Sci.* 2021;72(4):418–431. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262482.
47. Sumita JM, Leonardi GR, Bagatin E. Tretinoin peel: a critical view. *An Bras Dermatol.* 2017;92(3):363–366. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.201755325.
48. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatol Surg.* 2005;31(2):149–154. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31035.
49. Pazyar N, Raeispour M, Yaghoobi R, Seyedtabib M. Evaluation of the effectiveness of microneedling with tranexamic acid in comparison with microneedling with vitamin C in the treatment of melasma: A prospective and single-blind clinical trial. *Health Sci Rep.* 2023;6(10):e1636. https://doi.org/10.1002/hsr2.1636.
50. Feng X, Su H, Xie J. The efficacy and safety of microneedling with topical tranexamic acid for melasma treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(1):33–43. https://doi.org/10.1111/jocd.15965.
51. Calacattawi R, Alshahrani M, Aleid M, Aleid F, Basamih K, Alsugair G et al. Tranexamic acid as a therapeutic option for melasma management: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat.* 2024;35(1):2361106. https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2361106.
52. Mumtaz M, Chandio TH, Shahzad MK, Hanif N, Anwar S, Rafique S. Comparing the Efficacy of Patelet-rich Plasma (PRP) versus Tranexamic Acid (4 mg/mL) as Intradermal Treatments of Melasma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(5):502–505. https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.05.502.
53. Balevi A, Ustuner P, Özdemir M. Salicylic acid peeling combined with vitamin C mesotherapy versus salicylic acid peeling alone in the treatment of mixed type melasma: A comparative study. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;19(5):294–299. https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1314501.
54. Iraji F, Nasimi M, Asilian A, Faghihi G, Mozafarpoor S, Hafezi H. Efficacy of mesotherapy with tranexamic acid and ascorbic acid with and without glutathione in treatment of melasma: A split face comparative trial. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(5):1416–1421. https://doi.org/10.1111/jocd.12874.
55. Duncan DI. Microneedling with Biologicals: Advantages and Limitations. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2018;26(4):447–454. https://doi.org/10.1016/j.fsc.2018.06.006.
56. Chang PY, Chin LC, Kimura K, Nakahata Y. Human placental extract activates a wide array of gene expressions related to skin functions. *Sci Rep.* 2022;12(1):11031. https://doi.org/10.1038/s41598-022-15270-y.
57. Nagae M, Nishio T, Ohnuki K, Shimizu K. Effects of oral administration of equine placental extract supplement on the facial skin of healthy adult women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Health Sci Rep.* 2022;5(2):e522. https://doi.org/10.1002/hsr2.522.
58. Sarkar C, Singh SK, Mandal SK, Saha B, Bera R, Ratha J et al. Human placental protein/peptides stimulate melanin synthesis by enhancing tyrosinase gene expression. *Mol Cell Biochem.* 2006;285(1-2):133–142. https://doi.org/10.1007/s11010-005-9069-3.
59. Maeda K. Timeline of the Development of Skin-Lightening Active Ingredients in Japan. *Molecules.* 2022;27(15):4774. https://doi.org/10.3390/molecules27154774.
60. Shimokawa Y, Kamisasanuki S, Tashiro M. Treatment of facial dysmelanosis with cosmetics containing Placen A. *Nishinihon J Dermatol.* 1982;44:1027–1029. (In Japan.).
61. Colomina MJ, Contreras L, Guilabert P, Koo M, Ndez E, Sabate A. Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies. *Braz J Anesthesiol.* 2022;72(6):795–812. https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.08.022.
62. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2013;12(1):57–66. https://doi.org/10.1111/jocd.12026.
63. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(7):776–781. https://doi.org/10.2340/00015555-2668.
64. Perper M, Eber AE, Fayne R, Verne SH, Magno RJ, Cervantes J et al. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(3):373–381. https://doi.org/10.1007/s40257-017-0263-3.
65. Lee YS, Lee YJ, Lee JM, Han TY, Lee JH, Choi JE. The Low-Fluence Q-Switched Nd:YAG Laser Treatment for Melasma: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(7):936. https://doi.org/10.3390/medicina58070936.

66. Li JY, Geddes ER, Robinson DM, Friedman PM. A review of melasma treatment focusing on laser and light devices. *Semin Cutan Med Surg*. 2016;35(4):223–232. https://doi.org/10.12788/j.sder.2016.060.
67. Yi J, Hong T, Zeng H, Li P, Li P, Wang S et al. A Meta-analysis-Based Assessment of Intense Pulsed Light for Treatment of Melasma. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(3):947–952. https://doi.org/10.1007/s00266-020-01637-x.
68. Li YH, Chen JZ, Wei HC, Wu Y, Liu M, Xu YY et al. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):693–701. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34130.x.
69. Mun JY, Jeong SY, Kim JH, Han SS, Kim IH. A low fluence Q-switched Nd:YAG laser modifies the 3D structure of melanocyte and ultrastructure of melanosome by subcellular-selective photothermolysis. *J Electron Microsc (Tokyo)*. 2011;60(1):11–18. https://doi.org/10.1093/jmicro/dfq068.
70. Kim JE, Chang SE, Yeo UC, Haw S, Kim IH. Histopathological study of the treatment of melasma lesions using a low-fluence Q-switched 1064-nm neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(2):167–171. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04473.x.
71. Sarkar R, Aurangabadkar S, Salim T, Das A, Shah S, Majid I et al. Lasers in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):585–590. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_488_17.
72. Choi YJ, Nam JH, Kim JY, Min JH, Park KY, Ko EJ et al. Efficacy and safety of a novel picosecond laser using combination of 1 064 and 595 nm on patients with melasma: A prospective, randomized, multicenter, split-face, 2% hydroquinone cream-controlled clinical trial. *Lasers Surg Med*. 2017;49(10):899–907. https://doi.org/10.1002/lsm.22735.
73. Han HJ, Kim JC, Park YJ, Kang HY. Targeting the dermis for melasma maintenance treatment. *Sci Rep*. 2024;14(1):949. https://doi.org/10.1038/s41598-023-51133-w.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.Ю. Бычкова**
Написание текста – **Н.Ю. Бычкова, В.Е. Лемытская, Ю.А. Соколовская**
Сбор и обработка материала – **Н.Ю. Бычкова, В.Е. Лемытская, Ю.А. Соколовская**
Редактирование – **О.В. Жукова, Е.И. Касихина**

Contribution of authors:

The concept of the article – **Natalya Yu. Bychkova**
Writing the text – **Natalya Yu. Bychkova, Valentina E. Lemytskaya, Julia A. Sokolovskaya**
Collection and processing of the material – **Natalya Yu. Bychkova, Valentina E. Lemytskaya, Julia A. Sokolovskaya**
Editing – **Olga V. Zhukova, Elena I. Kasikhina**

Информация об авторах:

Бычкова Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом клинической и лабораторной диагностики, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; член профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии МЗ РФ; главный внештатный специалист по косметологии МЗ Удмуртской Республики; президент ассоциации «Секция эстетической медицины»; председатель экспертного совета по лечению осложнений в косметологии; udmsam@mail.ru
Лемытская Валентина Евгеньевна, аспирант кафедры дерматовенерологии и аллергологии с курсом косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, клиника «ЦИДК Остоженка»; 119034, Россия, Москва, ул. Остоженка, д. 25; lemytskaya@bk.ru
Соколовская Юлия Андреевна, руководитель направления медицинского продвижения отдела дерматокосметики, «Байерсдорф»; 105064, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9; Julia.Sokolovskaya@Beiersdorf.com
Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru
Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Information about the authors:

Natalya Yu. Bychkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenerology and Cosmetology with a Course in Clinical and Laboratory Diagnostics, State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Agency; 23, Marshala Novikova St., Moscow, 123098, Russia; Member of the Profile Commission on Dermatovenerology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Cosmetologist of the Ministry of Health of the Udmurt Republic; President of the Association "Section of Aesthetic Medicine"; Chairman of the Expert Council on the Treatment of Complications in Cosmetology; udmsam@mail.ru
Valentina E. Lemytskaya, Teaching Assistant, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklouho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Cosmetologist, CIDK Ostozhenka; 25, Ostozhenka St., Moscow, 119034, Russia; lemytskaya@bk.ru
Julia A. Sokolovskaya, Head of Medical Department Eucerin Russia, Beiersdorf; 9, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105064, Russia; Julia.Sokolovskaya@Beiersdorf.com
Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru
Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-350

Оригинальная статья / Original article

Динамика уровня интерлейкина-31 и 33, кортизола и филаггрина в сыворотке крови у беременных женщин с атопическим дерматитом на фоне лечения комбинацией эмолента и топического противозудного средства

Е.А. Орлова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-3902-2018, lisaorl@yandex.ru
Ю.А. Кандрашкина[1,2], https://orcid.org/0000-0002-5537-5729, novikova10l@mail.ru
О.А. Левашова[1], https://orcid.org/0000-0002-8440-6598, olga.lewashowa@yandex.ru
Е.М. Костина[1], https://orcid.org/0000-0003-1797-8040, elmihkostina@yandex.ru
А.Ф. Штах[2], https://orcid.org/0000-0003-1405-8636, alexstach@mail.ru
[1] Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А
[2] Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40

Резюме
Введение. Широкая распространенность атопического дерматита и снижение качества жизни обусловливают актуальность проблемы и требуют поиска новых методов лечения. При атопическом дерматите отмечена чрезмерная экспрессия интерлейкина-31 и 33 в кератиноцитах. У пациентов с атопическим дерматитом отмечается повышение уровня кортизола и филаггрина в сыворотке крови. В последние годы активно ведутся разработки лекарственных средств, направленных в основном на иммунную составляющую патогенеза атопического дерматита. Однако клинические испытания данных препаратов не проводятся на беременных женщинах. Для терапии атопического дерматита при беременности нами предложена схема наружной терапии, включающая топическое увлажняющее средство Липобейз крем и топическое противозудное средство Неотанин крем.
Цель. Оценить уровни интерлейкина-31 и 33, кортизола и филаггрина в сыворотке крови до и после лечения атопического дерматита комбинацией эмолента и топического противозудного средства.
Материалы и методы. В обследование включены 76 беременных женщин в период обострения атопического дерматита. Уровни интерлейкина-31 и 33, кортизола и филаггрина определялись в сыворотке крови при первом визите и спустя 4 нед. применения предложенной комбинации эмолента и топического противозудного средства методом иммуноферментного анализа.
Результаты. На фоне предложенной терапии отмечено статистически значимое снижение концентрации интерлейкина-31 с 28,98 до 2,08 пг/мл, филаггрина – с 9,72 до 5,26 нг/мл, кортизола – с 629,80 до 472,25 пг/мл ($p = 0,001$). Статистически значимых колебаний уровня интерлейкина-33 отмечено не было ($p = 0,124$).
Заключение. Комплекс наружной терапии с применением эмолента и топического противозудного средства снижает продукцию интерлейкина-31, кортизола и филаггрина в сыворотке крови, однако содержание интерлейкина-33 значимо не изменяется.

Ключевые слова: атопический дерматит, интерлейкин-31, интерлейкин-33, кортизол, филаггрин, эмолент, топическое противозудное средство

Для цитирования: Орлова ЕА, Кандрашкина ЮА, Левашова ОА, Костина ЕМ, Штах АФ. Динамика уровня интерлейкина-31 и 33, кортизола и филаггрина в сыворотке крови у беременных женщин с атопическим дерматитом на фоне лечения комбинацией эмолента и топического противозудного средства. *Медицинский совет*. 2024;18(14):118–123. https://doi.org/10.21518/ms2024-350.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dynamics of the level of interleukin 31 and 33, cortisol and filaggrin in the blood serum of pregnant women with atopic dermatitis during treatment with a combination of an emollient and a topical antipruritic agent

Ekaterina A. Orlova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-3902-2018, lisaorl@yandex.ru
Yulia A. Kandrashkina[1,2], https://orcid.org/0000-0002-5537-5729, novikova10l@mail.ru
Olga A. Levashova[1], https://orcid.org/0000-0002-8440-6598, olga.lewashowa@yandex.ru
Elena M. Kostina[1], https://orcid.org/0000-0003-1797-8040, elmihkostina@yandex.ru
Aleksandr F. Shtakh[2], https://orcid.org/0000-0003-1405-8636, alexstach@mail.ru
[1] Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8A, Stasov St., Penza, 440060, Russia
[2] Penza State University; 40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia

© Орлова ЕА, Кандрашкина ЮА, Левашова ОА, Костина ЕМ, Штах АФ, 2024

Abstract
Introduction. The widespread prevalence of atopic dermatitis and decreased quality of life make the problem urgent and require the search for new treatment methods. In atopic dermatitis, excessive expression of interleukins 31 and 33 in keratinocytes is noted. In patients with atopic dermatitis, there is an increase in serum cortisol and filaggrin levels. In recent years, active development of drugs has been carried out, aimed mainly at the immune component of the pathogenesis of atopic dermatitis. However, clinical trials of these drugs are not conducted on pregnant women. For the treatment of atopic dermatitis during pregnancy, we have proposed a regimen of external therapy, including a topical moisturizer and a topical antipruritic agent.
Aim. To evaluate the levels of interleukins 31, 33, cortisol and filaggrin in blood serum before and after treatment of atopic dermatitis with a combination of emollient and topical antipruritic agent.
Materials and methods. The examination included 76 pregnant women during an exacerbation of atopic dermatitis. The levels of interleukins 31, 33, cortisol and filaggrin were determined in the blood serum at the first visit and after 4 weeks of using the proposed combination of emollient and topical antipruritic agent using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).
Results. Against the background of the proposed therapy, a statistically significant decrease in the concentration of interleukins 31 was noted from 28.98 to 2.08 pg/ml, filaggrin from 9.72 to 5.26 ng/ml, cortisol from 629.80 to 472.25 pg/ml (p = 0,001). There were no statistically significant fluctuations in interleukins 33 levels (p = 0,124).
Conclusion. The combination of external therapy with the use of an emollient and a topical antipruritic agent reduces the production of interleukins 31, cortisol and filaggrin in the blood serum, but the content of interleukins 33 does not change significantly.

Keywords: atopic dermatitis, interleukin 31, interleukin 33, cortisol, filaggrin, emollient, topical antipruritic

For citation: Orlova EA, Kandrashkina YuA, Levashova OA, Kostina EM, Shtakh AF. Dynamics of the level of interleukin 31 and 33, cortisol and filaggrin in the blood serum of pregnant women with atopic dermatitis during treatment with a combination of an emollient and a topical antipruritic agent. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):118–123. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-350.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, распространенность которого составляет 10–20% в мировой популяции [1, 2]. У пациентов с АтД значительно снижено качество жизни, что в первую очередь обусловлено наличием кожного зуда. В последние годы активно изучаются цитокины, принимающие участие в механизмах развития зуда, такие как интерлейкин (ИЛ) 31 и 33 [3, 4]. Чрезмерная экспрессия ИЛ-31 связана со стимулированием роста сенсорных нейронов, что обеспечивает повышенную чувствительность к минимальным стимулам, вызывающим зуд [2]. Рецепторы ИЛ-31 располагаются на поверхности кератиноцитов, эозинофилов и нейронов малого диаметра. Экспрессия ИЛ-31, независимая от тучных клеток и лимфоцитов, вызывает клинические и гистологические признаки, соответствующие АтД [2]. В коже ИЛ-31 связан с глубокой репрессией белка филаггрина, который имеет решающее значение для дифференцировки кератиноцитов и поддержания кожного барьера [5].

ИЛ-33 является воспалительным цитокином, чрезмерная экспрессия которого при АтД происходит в кератиноцитах [6, 7]. Он стимулирует различные клетки, в том числе и врожденные лимфоидные клетки группы 2, что приводит к производству цитокинов 2-го типа [8]. ИЛ-33 индуцирует выработку ИЛ-31, способствуя началу развития кожного зуда и последующего расчесывания. Механическое воздействие на кожу в виде расчесывания способствует усилению высвобождения ИЛ-33 в кератиноцитах. Таким образом, формируется замкнутый круг «зуд – расчесы – зуд». К другим эффектам ИЛ-33 можно отнести подавление выработки защитных белков кожи, таких как филаггрин и клаудин-1, что впоследствии приводит к нарушению барьерной функции кожи или ухудшению уже имеющейся дисфункции кожного барьера [9].

Пациенты с АтД обычно испытывают психологический стресс и нарушения психосоциального функционирования [10]. Известно, что в ответ на стресс вырабатываются различные нейроэндокринные медиаторы, в том числе адренокортикотропин, β-эндорфин, катехоламины и кортизол [11]. Увеличение уровня эндогенных глюкокортикоидов может нарушить барьерную функцию кожи, делая ее уязвимой для развития воспалительного заболевания, таких как АтД [12]. Кортизол рассматривается как один из доступных биомаркеров стресса. Согласно результатам исследований, у пациентов с АтД отмечаются высокие уровни кортизола в слюне [13]. По нашим данным, обострение АтД у беременных и небеременных женщин сопровождается повышением концентрации кортизола в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, что подчеркивает важность данного гормона в патогенезе АтД [14].

Важное значение в развитии АтД имеет дисфункция кожного барьера, которая, как правило, сопровождается дефектами выработки защитных белков кожи. Одним из таких белков является филаггрин [15]. Большую роль при АтД играет наличие мутаций гена филаггрина, связанных с потерей его функции [16]. Однако не только мутации, но и особенности метаболизма белка оказывают влияние на функционирование кожного барьера.

Филаггрин образуется в результате процессов протеолиза и дефосфорилирования белка-предшественника – профилаггрина. Однако при нарушении процессов распада филаггрина его мономеры накапливаются в больших количествах в кератиноцитах, что губительно для данных клеток. В качестве защиты от цитотоксического эффекта существуют внеклеточные везикулы, которые способны выводить филаггрин из клетки во внеклеточную среду, в том числе в кровоток, тем самым поддерживая безопасный внутриклеточный уровень филаггрина [17]. Известно, что у пациентов с АтД отмечаются высокие уровни данного белка в сыворотке крови [18].

Наиболее уязвимыми в плане лечения АтД являются беременные женщины. Новые терапевтические средства, нацеленные на ось «ИЛ-31 – ИЛ-33», находятся в стадии разработки или клинических испытаний [19]. Однако при беременности исследование большинства таких препаратов запрещены. Применение системной терапии, а также топических глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина нежелательно при беременности. На наш взгляд, улучшение наружной терапии АтД может быть перспективным в отношении лечения обострения у беременных женщин.

Основу базисной терапии составляют эмоленты. Они обеспечивают восстановление защитных функций кожного барьера, поскольку позволяют ограничить неблагоприятное влияние факторов внешней среды на кожу, снизить трансэпидермальную потерю влаги, нормализовать микробиом, а также оказывают сочетанное противовоспалительное и противозудное действие [20]. В данном исследовании был выбран эмолент Липобейз крем («Фармтек», Россия). Эмоленты Липобейз на основе натуральных масел восстанавливают барьер рогового слоя благодаря идентичному липидному составу кожи. Он содержит церамиды, незаменимые жирные кислоты и фосфолипиды, которые встраиваются в липидный эпидермальный слой, восстанавливая его структуру. В качестве гигиены использовалось Липобейз масло для душа и ванны («Фармтек», Россия). Оно обеспечивает максимально бережное очищение кожи с одновременным восстановлением защитного барьера кожи, ее увлажнения посредством эффекта запечатывания воды во время водной процедуры, а также поддерживает баланс микробиома кожи.

Мы решили дополнить увлажняющий эффект эмолента Липобейз действием топического противозудного средства Неотанин крем («ИНТЕЛБИО», Россия), содержащего синтетический танин и полидоканол. Серия средств Неотанин в дерматологической практике хорошо изучена при дерматологических заболеваниях (АтД, экзема, контактный дерматит и др.) [21–25]. При этих заболеваниях на первый план выходят такие симптомы, как мучительный зуд и экскориации впоследствии с присоединением вторичной инфекции. Данные симптомы значительно снижают качество жизни пациентов, поэтому особое значение в терапии таких пациентов на первый план выходит купирование зуда и профилактика вторичного инфицирования. Неотанин крем содержит синтетический танин, он обеспечивает вяжущий эффект посредством образования тонкой коагуляционной пленки за счет слоя химически связанных в сеть протеинов, что приводит к объединению коллоидных тканей верхних слоев кожи. Помимо вяжущего эффекта синтетический танин обладает противовоспалительным и противомикробным действием. Полидоканол способен усиливать вяжущее действие танина, обладает анестезирующим действием на кожу и слизистые, снижает чувствительность и проводимость чувствительных нервов [23, 24].

Препараты, составляющие комбинацию, не противопоказаны при беременности.

Цель исследования – изучить динамику показателей ИЛ-31, ИЛ-33, кортизола и филаггрина в сыворотке крови у женщин с АтД в период беременности на фоне терапии комбинацией эмолента и топического противозудного средства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое проспективное контролируемое исследование.

Были обследованы 76 беременных женщин в период обострения АтД, из них 23 – с легкой степенью тяжести (30,3%), 39 – со средней (51,3%), 14 – с тяжелой (18,4%). Диагноз был установлен с учетом клинических рекомендаций по АтД [26]. Исследования, проводимые у женщин в период беременности с данным диагнозом, были одобрены Локальным этическим комитетом при Пензенском институте усовершенствования врачей – филиале Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования (протокол №13 от 20.11.2020 г.).

Период проведения исследования: 2020–2022 гг.

Место проведения: Пензенский городской родильный дом.

В качестве *критериев включения* были определены:

- период обострения АтД,
- письменное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения включали:

- крайне тяжелое течение АтД,
- наличие психических заболеваний,
- тяжелые и декомпенсированные соматические заболевания,
- отказ от участия в исследовании.

Для лечения обострения АтД у беременных женщин была разработана схема лечения с применением комбинации эмолента Липобейз на основе натуральных масел (натуральные масла: оливковое, авокадо, ши; церамиды, фитостеролы, витамины А и Е, мочевина)[1], топического противозудного средства Неотанин (синтетический танин и полидоканол)[2] в форме крема. После нанесения эмолента тонким слоем на пораженные участки через 10 мин было необходимо использовать топическое противозудное средство. Кратность применения – 3–4 раза в зависимости от клинических проявлений. В качестве очищения использовалось Липобейз масло для душа и ванны[3]. Для лечения применялся только предложенный комплекс наружной терапии.

Концентрация ИЛ-31, ИЛ-33, кортизола и филаггрина определялась в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) при первом визите и через 4 нед. терапии комплексного лечения топическим увлажняющим и топическим противозудным средством коммерческими наборами Bender Med Systems, BMS 2014 human IL-31 Elisa, BMS 2014 human IL-33 Elisa, стероид ИФА-кортизол («АлкорБио», Россия), Elisa Kit for Filaggrin (Cloud-CloneCorp., США).

Для *статистической обработки* был использован пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Результаты исследования представлены в виде медианы Me и квартилей [P25%; P75%]. Для анализа динамики показателей на фоне предложенной терапии применялся тест Wilcoxon. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

[1] Инструкция по применению крема Липобейз для медицинского применения. Режим доступа: https://pharmtec.ru/lipobejz-krem-zashitnyj-75-ml/.
[2] Инструкция по применению крема Неотанин для медицинского применения. Режим доступа: https://www.rigla.ru/product/103344.
[3] Инструкция по применению масла для душа и ванны Липобейз для медицинского применения. Режим доступа: https://lipobase.ru/emolients.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация ИЛ-31, определяемая в сыворотке крови при постановке диагноза АтД у женщин в период беременности, составила 28,98 [13,70; 47,04] пг/мл. Через 4 нед. применения предложенного лечения показатель ИЛ-31 в сыворотке крови снизился до 2,08 [0,89; 3,56], что является статистически значимым (тест Wilcoxon, p = 0,001).

Уровень ИЛ-33 в сыворотке крови до начала терапии был равен 4,63 [3,31; 7,41] пг/мл. Однако на фоне терапии концентрация ИЛ-33 не достигла статистически значимого снижения и составила 3,69 [2,67; 5,49] пг/мл (тест Wilcoxon, p = 0,124).

Уровень кортизола в сыворотке крови при первом исследовании был равен 629,80 [403,52; 905,15] пг/мл. После 4 нед. лечения предложенной комбинацией концентрация составила 472,25 значение [356,56; 694,37], что достоверно ниже значений первого визита (тест Wilcoxon, p = 0,001).

Уровень филаггрина в сыворотке крови до начала терапии был равен 9,72 [8,31; 14,77] нг/мл, после лечения – 5,26 [3,05; 8,25] (тест Wilcoxon, p = 0,001).

Для детального изучения динамики показателей в сыворотке крови на фоне лечения было проведено распределение пациенток на группы по степеням тяжести. Уровни ИЛ-31, ИЛ-33 и кортизола в сыворотке крови по степеням тяжести АтД до и после лечения комплексом увлажняющего и противозудного средства местного применения представлены в *таблице*. При рассмотрении исследуемых показателей по степени тяжести все параметры претерпевали изменения на фоне лечения, однако статистически значимые различия были только в уровне ИЛ-31, кортизола и филаггрина.

● ***Таблица.*** Динамика ИЛ-31, ИЛ-33 и кортизола в сыворотке крови на фоне лечения, Me [P25%; P75%]
● ***Table.*** Changes in IL-31, IL-33 and cortisol serum levels in the course of the treatment, Me [P25%; P75%]

Исследуемый параметр		Атопический дерматит		
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
ИЛ-31	До лечения	17,18 [8,72; 37,29]	26,76 [16,65; 40,54]	70,6 [56,58; 121,11]
	После лечения	1,43 [0,25; 3,30]	1,95 [1,00; 3,49]	2,79 [1,23; 5,05]
	Уровень p	0,001	0,001	0,001
ИЛ-33	До лечения	4,01 [2,89; 6,50]	4,53 [3,27; 5,59]	7,40 [4,29; 9,04]
	После лечения	3,68 [3,00; 5,11]	3,58 [2,58; 4,59]	5,7 [3,28; 7,05]
	Уровень p	0,301	0,451	0,160
Кортизол	До лечения	783,62 [472,28; 906,93]	587,26 [383,00; 892,55]	711,02 [426,43; 960,11]
	После лечения	489,65 [418,93; 781,24]	405,65 [343,27; 676,40]	420,12 [273,13; 832,63]
	Уровень p	0,003	0,001	0,028

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам исследования, на фоне предложенного лечения отмечается снижение концентрации ИЛ-31 в среднем по группе беременных женщин и степени тяжести АтД, что свидетельствует об эффективности используемой комбинации в отношении подавления экспрессии данного цитокина. Предложенную схему лечения можно рассматривать как альтернативу антигистаминным препаратам, поскольку показано влияние на уровень значимого цитокина, ответственного за зуд. Поскольку иммунная система и кожа патогенетически связаны, то благоприятное влияние наружной терапии на воспалительный процесс в коже косвенно оказывает влияние на выработку цитокина, ответственного за механизмы образования зуда.

Неоднозначными получились результаты концентрации ИЛ-33 при использовании предложенного комплекса лечения, поскольку не отмечено достоверных изменений в показателе до и после лечения. Однако учитывая, что ИЛ-31 и ИЛ-33 взаимосвязаны в механизмах развития зуда [27], то необходимо дальнейшее углубленное изучение путей активации и подавления ИЛ-31 и ИЛ-33.

Концентрация кортизола в сыворотке крови после лечения предложенной комбинацией была снижена. Следовательно, комплекс увлажняющего и противозудного средства местного применения оказывает влияние на гормон, ответственный за стресс. Диагностическую значимость при обострении АтД может нести определение уровня кортизола не только в сыворотке крови, но и в слюне, а также в совокупности с уровнем стресса и тревожными расстройствами. Тем не менее полученная положительная динамика концентрации кортизола по степеням тяжести на фоне применения наружной терапии с использованием комплекса эмолента и местного противозудного средства позволяет рассматривать данное лечение как один из возможных вариантов купирования обострения АтД при беременности.

Концентрация филаггрина в сыворотке крови после лечения предложенной комбинацией снизилась, что, вероятнее всего, связано с восстановлением механизмов распада филаггрина на составляющие натурального увлажняющего фактора, а также менее интенсивным процессом накопления мономеров филаггрина в кератиноцитах. Следовательно, комбинация эмолента и топического противозудного средства благоприятно воздействует на дисфункцию кожного барьера и в частности на метаболизм филаггрина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный для лечения комплекс эффективен в отношении снижения показателей ИЛ-31, кортизола и филаггрина в сыворотке крови. Терапия данной комбинацией не влияет на колебание концентрации ИЛ-33. Результаты исследования позволяют рекомендовать комплекс эмолентов Липобейз и Неотанин крема в качестве схемы лечения АтД при беременности.

Поступила / Received 16.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2024
Принята в печать / Accepted 19.06.2024

Список литературы / References

1. Щегельская ТЮ, Цейтлин ОЯ, Мигачева НБ. Простые и малозатратные способы улучшения результатов лечения атопического дерматита. *Лечащий врач.* 2023;(11):13–20. https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.11.002.
Shchegelskaya TYu, Tseytlin OYa, Migacheva NB. Simple and low-cost ways to improve atopic dermatitis treatment outcomes. *Lechaschi Vrach.* 2023;(11):13–20. (In Russ.) https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.11.002.
2. Коваленко ЮА, Круглова ЛС, Шатохина ЕА. Современные представления о механизмах развития и фармакотерапии кожного зуда. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021;20(1):90–96. https://doi.org/10.17116/klinderma20212001190.
Kovalenko YuA, Kruglova LS, Shatokhina EA. Current views on the mechanisms of development and pharmacotherapy of pruritus. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2021;20(1):90–96. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma20212001190.
3. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):500–508.e24. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.020.
4. Варламов ЕЕ, Пампура АН, Сухоруков ВС. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;63(1):28–33. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33.
Varlamov EE, Pampura AN, Sukhorukov VS. The importance of cytokines for the atopic dermatitis pathogenesis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018;63(1):28–33. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33.
5. Saleem MD, Oussedik E, D'Amber V, Feldman SR. Interleukin-31 pathway and its role in atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(7):591–599. https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1290205.
6. Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, Casciaro M, Navarra M, Gangemi S. IL-33/IL-31 Axis: A Potential Inflammatory Pathway. *Mediators Inflamm.* 2018:3858032. https://doi.org/10.1155/2018/3858032.
7. Порошина АС, Шершакова НН, Шиловский ИП, Кадушкин АГ, Таганович АД, Гудима ГО, Хаитов МР. Роль ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP в развитии кортикостероидной резистентности. *Иммунология.* 2023;44(4):500–510. https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510.
Poroshina AS, Shershakova NN, Shilovskiy IP, Kadushkin AG, Taganovich AD, Gudima GO, Khaitov MR. Role of IL-25, IL-33 and TSLP in the development of corticosteroid resistance. *Immunologiya.* 2023;44(4):500–510. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510.
8. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):426–433.e8. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.042.
9. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2019;96(1):2–7. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.08.006.
10. Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2014;170(1 Suppl.):38–43. https://doi.org/10.1111/bjd.13084.
11. Гуцол ЛО, Гузовская ЕВ, Серебренникова СН, Семинский ИЖ. Стресс (общий адаптационный синдром). *Байкальский медицинский журнал.* 2022;1(1):70–80. https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-70-80.
Gutsol LO, Guzovskaiia EV, Serebrennikova SN, Seminsky IZh. Stress (general adaptation syndrome) lecture. *Baikal Medical Journal.* 2022;1(1):70–80. (In Russ.) https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-70-80.
12. Воронькова НА, Донцова ЕВ, Новикова ЛА, Борзунова ЛН. Атопический дерматит: достижения и проблемы в понимании сущности заболевания и методов его лечения. *Клиническая медицина.* 2020;98(9-10):650–655. https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-650-655.
Voronkova NA, Dontsova EV, Novikova LA, Borzunova LN. Atopic dermatitis: advancement and problems in understanding the essence of the disease and its treatment. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020;98(9-10):650–655. (In Russ.) https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-650-655.
13. Meštrović-Štefekov J, Lugović-Mihić L, Hanžek M, Bešlić I, Japundžić I, Karlović D. Salivary Cortisol Values and Personality Features of Atopic Dermatitis Patients: A Prospective Study. *Dermatitis.* 2022;33(5):341–348. https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000834.
14. Кандрашкина ЮА, Орлова ЕА, Костина ЕМ. Изучение роли кортизола в патогенезе атопического дерматита при беременности. *Медицинский совет.* 2024;18(2):28–32. https://doi.org/10.21518/ms2024-011.
Kandrashkina YuA, Orlova EA, Kostina EM. Studying the role of cortisol in the pathogenesis of atopic dermatitis during pregnancy. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(2):28–32. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-011.
15. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):36–43. https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.008.
16. Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(6):1200–1202. https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700365.
17. Kobiela A, Hovhannisyan L, Jurkowska P, de la Serna JB, Bogucka A, Deptuła M et al. Excess filaggrin in keratinocytes is removed by extracellular vesicles to prevent premature death and this mechanism can be hijacked by Staphylococcus aureus in a TLR2-dependent fashion. *J Extracell Vesicles.* 2023;12(6):e12335. https://doi.org/10.1002/jev2.12335.
18. Rasheed Z, Zedan K, Saif GB, Salama RH, Salem T, Ahmed AA et al. Markers of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma in pediatric patients: correlation with filaggrin, eosinophil major basic protein and immunoglobulin E. *Clin Mol Allergy.* 2018;16:23. https://doi.org/10.1186/s12948-018-0102-y.
19. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(8):835–852. https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1940962.
20. Тамразова ОБ, Дубовец НФ, Тамразова АВ, Селезнев СП. Роль эмолентов в профилактике кожных заболеваний у детей раннего детского возраста. *Медицинский совет.* 2021;(1):158–166. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-158-166.
Tamrazova OB, Dubovets NF, Tamrazova AV, Seleznev SP. Role of emollients in the prevention of skin diseases in young children. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(1):158–166. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-158-166.
21. Тамразова ОБ, Стадникова АС, Рудикова ЕВ. Поражения кожи у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2021;25(1):16–24. https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24.
Tamrazova OB, Stadnikova AS, Rudikova EV. Cutaneous manifestations in children with the new coronavirus infection COVID-19. *RUDN Journal of Medicine.* 2021;25(1):16–24. (In Russ.) https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24.
22. Стадникова АС, Тамразова ОБ. Применение неотанина в терапии атопического дерматита у детей грудного возраста. *Дерматология в России.* 2017;(S1):88. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/zwzawz.
Stadnikova AS, Tamrazova OB. Use of neotannin in the treatment of atopic dermatitis in infants. *Dermatology in Russia.* 2017;(S1):88. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/zwzawz.
23. Холодилова НА, Монахов КН. Новое в коррекции кожного зуда у пациентов с зудящими дерматозами. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(4):469–478. https://doi.org/10.17116/klinderma201918041469.
Kholodilova NA, Monakhov KN. New in itching correction in patients with itchy dermatosis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2019;18(4):469–478. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma201918041469.
24. Заславский ДВ, Туленкова ЕС, Монахов КН, Холодилова НА, Кондратьева ЮС, Тамразова ОБ и др. Экзема: тактика выбора наружной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018;94(3):56–66. (In Russ.) https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66.
Zaslavsky DV, Tulenkova ES, Monakhov KN, Kholodilova NA, Kondratieva YuS, Tamrazova OB et al. Eczema: tactics of choice external therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018;94(3):56–66. https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66.
25. Круглова ЛС, Шатохина ЕА. Ключевая роль эмолента с активным противозудным компонентом в стратегии улучшения качества жизни пациентов старшей возрастной группы с зудом на фоне ксероза. *Фарматека.* 2022;29(14):62–68. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.14.62-68.
Kruglova LS, Shatokhina EA. The key role of an emollient with an active antipruritic component in the strategy for improving the quality of life of elderly patients with itching due to xerosis. *Farmateka.* 2022;29(14):62–68. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.14.62-68.
26. Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарчян ЭТ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации.* М.; 2021. 81 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2.
27. Murdaca G, Greco M, Tonacci A, Negrini S, Borro M, Puppo F, Gangemi S. IL-33/IL-31 Axis in Immune-Mediated and Allergic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5856. https://doi.org/10.3390/ijms20235856.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Е.А. Орлова**
Написание текста – **Ю.А. Кандрашкина**
Сбор и обработка материала – **Ю.А. Кандрашкина, О.А. Левашова, Е.М. Костина**
Статистическая обработка данных – **А.Ф. Штах**
Редактирование – **Е.А. Орлова, Е.М. Костина**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Ekaterina A. Orlova**
Text development – **Yulia A. Kandrashkina**
Collection and processing of material – **Yulia A. Kandrashkina, Olga A. Levashova, Elena M. Kostina**
Statistical processing – **Aleksandr F. Shtakh**
Editing – **Ekaterina A. Orlova, Elena M. Kostina**

Информация об авторах:

Орлова Екатерина Александровна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А; lisaorl@yandex.ru

Кандрашкина Юлия Андреевна, аспирант кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А; старший преподаватель, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; novikova10l@mail.ru

Левашова Ольга Анатольевна, к.б.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А; olga.lewashowa@yandex.ru

Костина Елена Михайловна, д.м.н., доцент, профессор кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А; elmihkostina@yandex.ru

Штах Александр Филиппович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; alexstach@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology with a Course in Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8A, Stasov St., Penza, 440060, Russia; lisaorl@yandex.ru

Yulia A. Kandrashkina, Postgraduate Student, Department of Allergology and Immunology with a Course in Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8A, Stasov St., Penza, 440060, Russia; Senior Lecturer, Penza State University; 40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia; novikova10l@mail.ru

Olga A. Levashova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Laboratory Medicine, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8A, Stasov St., Penza, 440060, Russia; olga.lewashowa@yandex.ru

Elena M. Kostina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Allergology and Immunology with a Course in Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 8A, Stasov St., Penza, 440060, Russia; elmihkostina@yandex.ru

Aleksandr F. Shtakh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Penza State University; 40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia; alexstach@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-288

Клинический случай / Clinical case

Папулосквамозные дерматозы волосистой части головы: ключевые аспекты дифференциальной диагностики и лечения

Г.П. Терещенко[1,2]✉, gala_ter@mail.ru, **О.В. Жукова**[1,2], **М.Н. Острецова**[1], **М.А. Бобров**[2], **С. Алхаффар**[1]

[1] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

[2] Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Псориаз и себорейный дерматит – распространенные папулосквамозные дерматозы, которые при локализации только на волосистой части головы зачастую имеют очень схожие клинические проявления и требуют комплексного дифференциально-диагностического подхода. В статье представлены основные клинико-диагностические характеристики псориаза и себорейного дерматита кожи головы в сравнительном аспекте, включая особенности трихоскопии и патоморфологические маркеры. В лечении папулосквамозных заболеваний ключевое значение имеет местная терапия, которая включает топические глюкокортикоиды, кератолитики и средства с противогрибковой активностью. Современные комбинированные наружные препараты с фиксированными дозами действующих веществ обеспечивают воздействие сразу на несколько патогенетических механизмов, при этом обладая стабильностью, совместимостью и удобством применения для пациентов. Одним из основных препаратов, широко применяемых в лечении псориаза и себорейного дерматита, является раствор бетаметазона дипропионата и салициловой кислоты (торговое название – Акридерм СК), который по противовоспалительной активности сопоставим с топическим глюкокортикоидами самой высокой силы, обеспечивает более быстрый ответ на терапию и эффективно снижает симптомы зуда и шелушения. Это подтверждается собственным клиническим опытом авторов и продемонстрировано на примере клинических случаев.

Ключевые слова: псориаз, себорейный дерматит, топическая терапия, трихоскопия, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Терещенко ГП, Жукова ОВ, Острецова МН, Бобров МА, Алхаффар С. Папулосквамозные дерматозы волосистой части головы: ключевые аспекты дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2024;18(14):124–132. https://doi.org/10.21518/ms2024-288.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Papulosquamous scalp dermatoses: key aspects of differential diagnosis and treatment

Galina P. Tereshchenko[1,2]✉, gala_ter@mail.ru, **Olga V. Zhukova**[1,2], **Maria N. Ostretsova**[1], **Maksim A. Bobrov**[2], **Suzanne Alhaffar**[1]

[1] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

[2] Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Psoriasis and seborrheic dermatitis are common papulosquamous dermatoses. When localized only on the scalp, they often have very similar clinical manifestations and require a comprehensive differential diagnostic approach. The article presents the main comparative clinical and diagnostic characteristics of psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp, including trichoscopy features and pathomorphological markers. Topical therapy with glucocorticosteroids, keratolytics and agents with antifungal activity is of key importance in the treatment of papulosquamous diseases. Modern topical drugs with a fixed combination of active ingredients provide an effect on several pathogenetic mechanisms at once, are stable, compatible, and convenient for use by patients. One of the main drugs for the treatment of psoriasis and seborrheic dermatitis is a solution of betamethasone dipropionate and salicylic acid (trade name – Akriderm SK), which in terms of anti-inflammatory activity is comparable to the highest strength topical corticosteroids, while providing a faster response to therapy and effectively relieving symptoms of itching and peeling. This is confirmed by the authors' own clinical experience and demonstrated in the clinical cases described in the article.

Keywords: psoriasis, seborrheic dermatitis, topical therapy, trichoscopy, glucocorticosteroids

For citation: Tereshchenko GP, Zhukova OV, Ostretsova MN, Bobrov MA, Alhaffar S. Papulosquamous scalp dermatoses: key aspects of differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):124–132. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-288.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Терещенко ГП, Жукова ОВ, Острецова МН, Бобров МА, Алхаффар С, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Папулосквамозные дерматозы представляют собой обширную группу кожных заболеваний, общим признаком которых являются морфологические элементы в виде шелушащихся папул и бляшек. Эта группа объединяет спектр дерматологических нозологий различной этиологии, включая генетически детерминированные иммуноопосредованные (псориаз, болезнь Девержи), развивающиеся при участии микрофлоры кожи заболевания (себорейный дерматит, отрубевидный лишай), болезни иммунореактивного характера (красный плоский лишай, парапсориаз, розовый лишай, блестящий лишай, линейный лихен). Кроме этого, высыпания папулосквамозного характера могут быть и при многих других патологических состояниях, включая инфекции (вторичный сифилис, дерматофитии) и реакции гиперчувствительности [1]. Одной из излюбленных локализаций папулосквамозных дерматозов является волосистая часть головы. Высыпания, локализующиеся в области скальпа, имеют определенную специфику, связанную с анатомо-физиологическими особенностями кожи этой зоны: большое количество сальных желез, обильная сеть капилляров, определенный состав микробиома и вариабельность уровня pH. Одними из наиболее часто встречающихся папулосквамозных дерматозов волосистой части головы являются себорейный дерматит и псориаз. Эти дерматозы являются распространенной причиной обращений к дерматологам и трихологам, поскольку симптомы не только вызывают эстетические проблемы, но и сопровождаются зудом и дискомфортом.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА И ПСОРИАЗА ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

Себорейный дерматит представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, связанное с изменением качественного и количественного состава кожного сала под влиянием различных факторов. При себорейном дерматите определенные особенности секреции сальных желез возникают в результате эндогенных и экзогенных триггеров (нейроэндокринные и метаболические нарушения, изменение гормонального фона, психоэмоциональное напряжение и пр.) на фоне генетической предрасположенности. Это приводит к нарушениям эпидермального барьера и чрезмерной колонизации *Malassezia spp*., дрожжевая и, реже, мицелиальная форма которых обнаруживается в очагах поражения себорейным дерматитом. *Malassezia* способны проникать в глубокие слои эпидермиса, взаимодействовать с антигенпрезентирующими клетками, такими как нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки, и индуцировать развитие воспалительного процесса [2, 3]. Локализация высыпаний в виде желтоватых чешуек на эритематозном фоне, как правило, соответствует себорейным зонам кожного покрова, прежде всего волосистой части головы с возможным вовлечением кожи лица (брови, носогубные складки), наружного слухового прохода, заушных областей, груди и крупных складок.

Псориаз – это хроническое воспалительное иммуноассоциированное заболевание кожи, характеризующееся высоким риском развития полиорганной патологии [4]. Поражение волосистой части головы наблюдается у 50–80% пациентов с псориазом, являясь в ряде случаев манифестной или единственной зоной локализации кожного процесса [5]. Высыпания на коже скальпа считаются одной из проблемных локализаций, поскольку связаны с повышенным риском развития псориатического артрита и оказывают значительное негативное влияние на качество жизни. Шелушение на голове доставляет значительные неудобства для пациентов и в некоторых случаях может быть настолько сильным, что делает невозможным расчесывание волос [5, 6]. Основные сравнительные клинико-диагностические характеристики псориаза и себорейного дерматита кожи головы представлены в *таблице* [7–10], гистологические признаки – на *рис. 1*.

При тяжелых формах псориаза и себорейного дерматита может наблюдаться обратимое выпадение волос, возникающее в зонах поражения и связанное с воспалительным процессом и травматизацией при зуде. Реже может развиться диффузная телогеновая алопеция. Кроме того, при псориазе описаны случаи вторичной рубцовой алопеции [11, 12]. Следует подчеркнуть, что диагнозы «псориаз» и «себорейный дерматит кожи головы» устанавливаются преимущественно на основании анализа клинико-анамнестических особенностей. В некоторых случаях при этих заболеваниях в дифференциальном аспекте могут быть полезны данные трихоскопии, однако, не являясь высокоспецифичными, они имеют лишь второстепенное значение [8, 9, 13]. На *рис. 2* представлена трихоскопическая картина псориаза и себорейного дерматита.

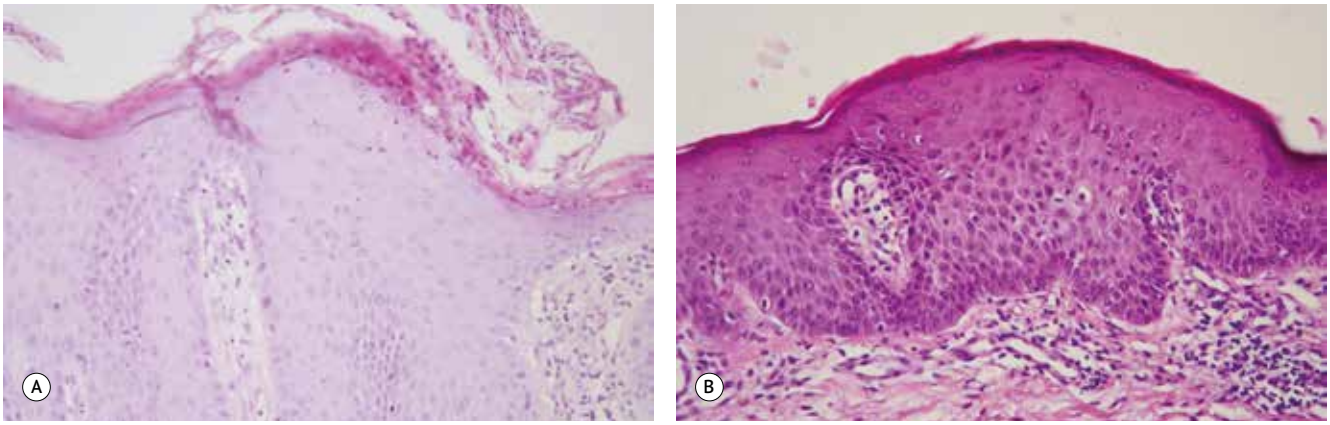
При проведении дифференциального диагноза себорейного дерматита и псориаза волосистой части головы могут возникнуть сложности, обусловленные наличием клинических и патоморфологических псориазиформных изменений при себорейном дерматите (в том числе скоплений нейтрофилов в роговом слое), а также в связи со слабой выраженностью или отсутствием наиболее специфичных морфологических признаков псориаза (микроабсцессов Мунро, спонгиоформных пустул Когоя). Не исключены ситуации, когда себорейный дерматит может быть сопутствующим заболеванием при псориазе. При сочетании этих процессов спонгиотические изменения, характерные для себорейного дерматита, могут маскировать проявления псориаза. При наличии высыпаний вне кожи себорейных зон целесообразно проведение повторной биопсии для уточнения диагноза.

Несмотря на все имеющиеся дифференциально-диагностические признаки, в ряде случаев при изолированном поражении кожи скальпа отличить псориаз от себорейного дерматита бывает крайне затруднительно, и для постановки окончательного диагноза приходится ориентироваться на появление специфических высыпаний вне кожи головы. В дерматологической терминологии существует понятие «себопсориаз», которым обозначают состояние, как бы объединяющее эти два заболевания и не имеющее четких клинических, трихоспических

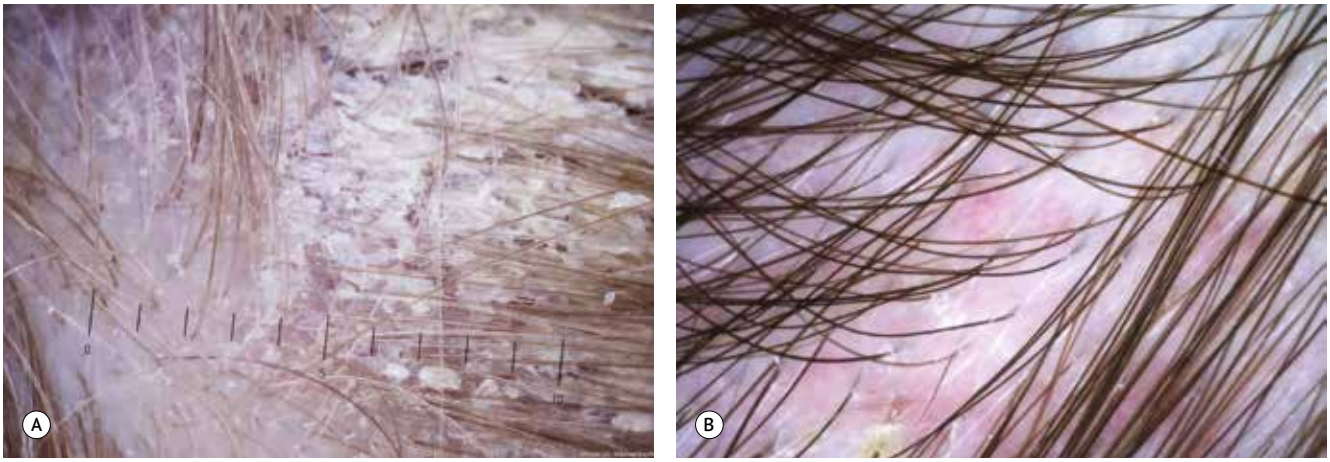
● ***Таблица.*** Сравнительные клинико-диагностические характеристики псориаза и себорейного дерматита кожи головы
● ***Table.*** Comparative clinical and diagnostic characteristics of psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp

Клинико-диагностические особенности	Псориаз	Себорейный дерматит
Симптомы	Инфильтрированные бляшки с четкими границами, ощутимые пальпаторно (симптом Картамышева)	Инфильтрация обычно слабо выражена, очаги менее четкие, не возвышаются над уровнем кожи
	Часто поражение линии роста волос, высыпания выходят за пределы кожи головы (гладкая кожа лба, заушные складки, шея)	Высыпания редко выходят за пределы волосистой части головы
	Определение псориатической триады, особенно феномена Ауспица	Псориатическая триада не определяется
	Зуд не выражен	Часто сильный зуд, жжение
	Чешуйки серебристо-белые	Чешуйки желтоватые, жирные
	Поражения вне кожи головы: разгибательные поверхности конечностей, область локтевых и коленных суставов, крестец, околопупочная, перианальная области, ногтевые пластины, ладони, подошвы; артрит	Поражения вне кожи головы: себорейные зоны
	Наследственность отягощена	Наследственность не отягощена
Локализация	Чаще в процесс вовлекается затылочная и лобная область	Преимущественно теменная зона и область макушки
Трихоскопия	Диффузное шелушение, межфолликулярные белые чешуйки, гломерулярные сосуды, скопления однородно распределенных сосудов в форме линий, колец, запятой, экстравазации крови [7–9]	Диффузное шелушение, перифолликулярные и межфолликулярные желтоватые чешуйки, множественные тонкие ветвящиеся сосуды, сосуды в виде одиночной петли [7–9]
Гистологические признаки (*рис. 1*)	Морфологическая модель – псориазиформный дерматит	Морфологическая модель – спонгиотический дерматит с элементами псориазиформного дерматита
	В эпидермисе: гиперпаракератоз, скопления нейтрофилов в роговом (микроабсцессы Мунро) и шиповатом (спонгиоформные пустулы Когоя) слое, равномерный акантоз с истончением надсосочковых участков	В эпидермисе: орто- и парагиперкератоз, неравномерный акантоз, спонгиоз с экзоцитозом лимфоцитов, парафолликулярный паракератоз, иногда – со скоплениями нейтрофилов в роговых чешуйках, роговые пробки в устьях волосяных фолликулов, иногда в просвете устьев определяются скопления дрожжеподобных и кокковых микроорганизмов
	В верхних отделах дермы: периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, эктазии капилляров дермальных сосочков (*рис. 1A*) [10]	В верхних отделах дермы: периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты (*рис. 1B*) [10]

● ***Рисунок 1.*** Патоморфологическая картина псориаза (A) и себорейного дерматита (B); окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×200
● ***Figure 1.*** Pathomorphology of psoriasis (A) and seborrheic dermatitis (B); hematoxylin-eosin staining, magnification ×200



● ***Рисунок 2.*** Трихоскопия очагов на волосистой части головы: A – псориаз, B – себорейный дерматит
● ***Figure 2.*** Trichoscopy of foci on the scalp: A – psoriasis, B – seborrheic dermatitis



и гистологических отличительных особенностей, позволяющих их дифференцировать. Рассмотрение себопсориаза как отдельного диагноза и определение его диагностических критериев является предметом дискуссий [5, 10].

Еще одним патологическим состоянием, локализующимся на волосистой части головы и вызывающим определенные диагностические сложности, является асбестовидный лишай. Клинически заболевание проявляется плотными толстыми участками белого пластинчатого шелушения, прочно прилегающего к коже головы и волосам и склеивающего волосяные стрежни в пучки [14]. В настоящее время асбестовидный лишай расценивают не как определенную нозологию, а как симптом, являющийся вторичной реакцией кожи головы аутовоспалительного характера по отношению к различным дерматозам. Установить первичное заболевание может быть непросто: чаще всего асбестовидный лишай возникает на фоне себорейного дерматита и псориаза, реже первопричиной может быть красный плоский лишай, простой хронический лишай, болезнь Дарье, атопический дерматит, а также заболевания бактериальной или грибковой этиологии [15].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАПУЛОСКВАМОЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ КОЖИ ГОЛОВЫ

Основными задачами лечения папулосквамозных дерматозов кожи головы – себорейного дерматита и псориаза – являются устранение симптомов и достижение продолжительной ремиссии. Учитывая мультифакториальный патогенез и склонность к торпидности течения, успешная терапия этих заболеваний подразумевает комплексный подход, включающий этиопатогенетические методы, правильный уход, коррекцию сопутствующих соматических нарушений и устранение провоцирующих факторов. Наружная терапия является единственной или неотъемлемой частью лечебного процесса и назначается с учетом степени тяжести заболеваний. При определении тяжести псориаза и себорейного дерматита на голове учитывается площадь поражения и степень выраженности основных клинических симптомов: эритемы, инфильтрации и шелушения. Для оценки тяжести псориаза скальпа разработан специальный индекс PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index).

Ведущая роль в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и себорейного дерматита отводится топическим противовоспалительным и кератолитическим средствам. При себорейном дерматите также показаны препараты, обладающие противогрибковым и себорегулирующим действием. Широкое применение имеют многокомпонентные местные препараты, позволяющие решить сразу несколько терапевтических задач. Фиксированные дозы действующих веществ в составе комбинированных препаратов обеспечивают необходимую концентрацию, обладают стабильностью, а также удобны для пациентов, что позволяет использовать один препарат вместо нескольких средств [16]. Анатомо-физиологические особенности кожи волосистой части головы подразумевают необходимость правильного выбора лекарственной формы препаратов для наружного использования. Применение на коже волосистой части головы лекарственных форм с жирными основами вызывает определенные трудности при нанесении и смывании, создает неэстетичный вид сальных волос. Поэтому в большинстве случаев предпочтение отдается препаратам в форме раствора, лосьона, эмульсии и шампуня. Современные достижения фармацевтической индустрии дают возможность выбора необходимых лекарственных средств в удобных для применения формах без существенных изменений активности и биодоступности действующего вещества, что обеспечивает как необходимый терапевтический эффект, так и приверженность пациентов к лечению.

Одним из комбинированных препаратов, применяемых для терапии подострых и хронических стероидчувствительных дерматозов, сопровождающихся гиперкератозом и шелушением, является раствор Акридерм СК. Этот препарат представляет собой комбинацию топического глюкокортикоида бетаметазона 0,05% и салициловой кислоты 2%. Основное действующее вещество – бетаметазона дипропионат – синтетический глюкокортикоид, наиболее сильная модификация бетаметазона, обладает высокой глюкокортикоидной активностью и оказывает выраженное противовоспалительное, противозудное

и сосудосуживающее действие [17]. Салициловая кислота, входящая в состав раствора Акридерм СК, за счет доказанного противовоспалительного, противозудного, отшелушивающего и кератолитического свойства способствует нормализации процессов ороговения и в течение многих лет используется для наружного лечения папулосквамозных дерматозов. В комбинации с топическими глюкокортикоидами она позволяет эффективно удалять чешуйки с поверхности очагов, обеспечивая более глубокое проникновение действующего вещества в кожу, при этом не повреждая кератиноциты. Кроме того, она обладает бактериостатическим и некоторым фунгицидным действием, что делает ее очень важным компонентом в терапии себорейного дерматита. Показано, что раствор бетаметазона дипропионата и салициловой кислоты имеет аналогичную эффективность с лосьоном клобетазола – топического глюкокортикоида самой высокой степени активности. При этом комбинированный препарат оказывает больший противозудный эффект, чем клобетазол [18]. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях было выявлено, что при применении раствора бетаметазона дипропионата в сочетании с салициловой кислотой наблюдалось более быстрое начало действия и исчезновение симптомов зуда, шелушения и воспаления в сравнении с монотерапией топическим глюкокортикоидом [16, 19]. Режим дозирования и длительность применения раствора Акридерм СК определяются в соответствии с инструкцией и клиническим рекомендациями с учетом тяжести кожного процесса. По результатам исследований современных топических глюкокротикоидов, к которым относится раствор Акридерм СК, доказана их безопасность и минимальный риск побочных эффектов при применении курсом до 3–4 нед. на максимальную площадь нанесения препарата, не превышающую 20% поверхности тела [20]. При необходимости для достижения долгосрочной эффективности и стойкой ремиссии заболеваний возможно более длительное применение препарата, в том числе в качестве проактивной терапии и интермиттирующими курсами [21, 22]. К преимуществам препарата Акридерм СК в форме раствора для наружного применения, помимо действия, свойственного сильным топическим глюкокротикоидам и кератолитикам, следует отнести благоприятные органолептические свойства. Таковыми являются хорошая абсорбция, отсутствие эффекта жирных и грязных волос, резкого раздражающего запаха. Раствор Акридерм СК показан к применению у взрослых и детей с двух лет.

Представляем собственный клинический опыт ведения пациентов с псориазом и себорейным дерматитом в аспекте дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент К., 22 лет, обратился с жалобами на шелушение и зудящие высыпания на коже волосистой части головы, усиливающиеся по мере ее загрязнения. Подобные симптомы, со слов пациента, периодически появлялись и усиливались в течение двух последних лет во время экзаменационных сессий, при нарушении режима питания (нерегулярный прием пищи, употребление сладкого в большом количестве). Объективно на коже волосистой части диффузное, умеренно выраженное пластинчатое шелушение со слабыми явлениями гиперемии. На коже лобно-височной и теменной областей волосистой части головы единичные слабоинфильтрированные бляшки с желтоватыми чешуйками на поверхности. При дерматоскопиии были выявлены желтые перифолликулярные чешуйки, множественные тонкие ветвящиеся сосуды, сосуды в виде одиночной петли. Структура волос не изменена.

В клиническом анализе крови отмечалось умеренное повышение лимфоцитов. Биохимические показатели в пределах референсных значений; гепатит С, В, вирус иммунодефицита человека, сифилис не выявлены; уровень общего IgE составил 35,5 МЕ/мл. В микроскопическом исследовании элементы патогенного гриба не обнаружены. На основании данных анамнеза, объективного осмотра и результатов проведенного лабораторного исследования пациенту был выставлен диагноз «себорейный дерматит».

В качестве топической терапии пациенту был назначен раствор с фиксированной комбинацией действующих веществ, содержащей 0,05% бетаметазона дипропионата и 2% салициловой кислоты (Акридерм СК) по схеме 1 раз в сутки в течение 14 дней. На 14-й день терапии кожный патологический процесс и зуд полностью регрессировали, пациент отмечал исчезновение шелушения, восстановление здорового внешнего вида кожи волосистой части головы. Динамика клинической и дерматоскопической картины себорейного дерматита до и через 14 дней применения раствора Акридерм СК представлена на *рис. 3*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Н., 28 лет, находится под наблюдением с диагнозом «вульгарный псориаз с поражением кожи волосистой части головы». Болен в течение 5 лет, когда впервые появились высыпания на коже головы и туловища. На фоне терапии отмечалось разрешение кожного процесса на туловище, однако высыпания на волосистой части головы сохраняются с обострениями несколько раз в год. Использовал наружные средства с нафталанской нефтью, эффективность которых, со слов пациента, постепенно снизилась. Наследственный анамнез отягощен: псориаз у деда по линии отца. Аллергоанамнез не отягощен.

При осмотре патологический процесс был представлен эритематозными бляшками с крупнопластинчатым шелушением сероватого цвета в височных и теменной областях скальпа; удаление корок сопровождалось появлением точечного кровотечения. Индекс PSSI был равен 18 баллов. Кожные покровы туловища и конечностей без специфических высыпаний, придатки кожи не изменены.

В процессе лабораторного обсследования были выявлены: относительный лимфоцитоз в общеклиническом анализе крови, билирубин общий 25 мкмоль/л (норма – 0–21 мкмоль/л). Другие биохимические показатели – в пределах референсных значений.

● ***Рисунок 3.*** Себорейный дерматит у пациента К., 22 года: клинические проявления (A, B) и дерматоскопическая картина (C, D) до (A, C) и после 14 дней применения (B, D) раствора Акридерм СК

● ***Figure 3.*** Seborrheic dermatitis in patient K., 22 years old: clinical manifestations (A, B) and dermoscopic picture (C, D) before (A, C) and after 14 days of use (B, D) Akriderm SK solution

Проведена наружная терапия раствором, содержащим 0,05% бетаметазона дипропионата и 2% салициловой кислоты (Акридерм СК), 2 раза в сутки в течение 3 нед. с последующим переходом на поддерживающую терапию по схеме применения 2 раза в неделю в течение 2 мес. Дополнительно были рекомендованы дерматокосметические шампуни с кераторегулирующим действием. Через 3 нед. отмечено значительное улучшение кожного процесса в виде отсутствия корок и гиперемии, сохранялись единичные участки перифолликулярного шелушения (*рис. 4*).

● ***Рисунок 4.*** Вульгарный псориаз у пациента Н., 28 лет: клинические проявления до (A) и через 3 недели лечения (B) раствором Акридерм СК

● ***Figure 4.*** Vulgar psoriasis in patient N., 28 years old: clinical manifestations before (A) and after 3 weeks of treatment (B) with Akriderm SK solution

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка С., 17 лет, впервые обратилась к врачу-дерматовенерологу с жалобами на высыпания на коже головы без выраженных субъективных симптомов. Из анамнеза: отметила появление высыпаний около полугода назад, которые ни с чем не связывает; наследственность отягощена – у отца псориаз. Самостоятельно использовала шампуни от перхоти без эффекта. При осмотре патологический процесс локализовался на коже лобной и затылочной области волосистой части головы и лба, представлен бледно-розовыми очагами до 2,5 см в диаметре со слабовыраженным шелушением желтоватого цвета на поверхности, псориатическая триада не определялась. Другие участки кожного покрова свободны от патологических высыпаний. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Кожа лица и головы склонна к повышенному салоотделению, с расширенными порами и единичными комедонами в области носа и лба.

Лабораторное исследование: клинический анализ крови, биохимические показатели (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрасфераза, билирубин общий, креатинин, мочевина), общий IgE – в пределах референсных значений; соскоб на патогенные грибы с очагов отрицательный. Учитывая отсутствие специфических диагностических признаков, выставлен предварительный диагноз «псориаз кожи головы» (?), «себорейный дерматит» (?). Проведена диагностическая биопсия участка кожи из очага поражения в области волосистой части головы для верификации диагноза. Результаты патоморфологического исследования: акантоз эпидермиса с псориазиформным удлинением

Рисунок 5. Гистологическая картина участка кожи из очага поражения у пациентки С., 17 лет; окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×200

Figure 5. Histological picture of the skin from the lesion in female patient S., 17 years old; hematoxylin-eosin staining, magnification ×200

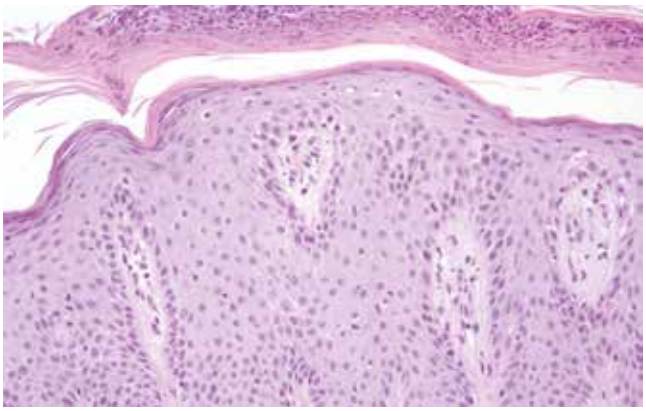


Рисунок 6. Псориаз кожи головы у пациентки С., 17 лет: до (A, B) и через 14 дней топической терапии раствором Акридерм СК (C, D)

Figure 6. Psoriasis of the scalp in female patient S., 17 years old.: before (A, B) and after 14 days of topical therapy with Akriderm SK solution (C, D)

эпидермальных гребней, гиперкератоз с очаговым паракератозом, агранулез под участками паракератоза, скопления нейтофильных гранулоцитов внутри паракератотических чешуек; слабая лимфогистиоцитарная инфильтрация вокруг сосудов поверхностного сплетения. Выявленные патологические изменения могут наблюдаться при псориазе (*рис. 5*).

На основании результатов патоморфологического исследования и данных анамнеза пациентке выставлен окончательный диагноз «псориаз обыкновенный» (псориаз кожи головы, код L40.0 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Назначено лечение: раствор, содержащий 0,05% бетаметазона дипропионата и 2% салициловой кислоты (Акридерм СК), 2 раза в день в течение 14 дней, шампунь с пиритионом цинка в течение 1 мес.; динамический контроль, диспансерное наблюдение у врача-дерматовенеролога. Через 2 нед. патологический процесс на коже практически полностью разрешился. Динамика клинической картины до и после терапии представлены на *рис. 6*.

Таким образом, раствор, содержащий бетаметазона дипропионат 0,05% и салициловую кислоту 2% (Акридерм СК), может считаться препаратом первой линии для лечения псориаза и себорейного дерматита волосистой части головы. Все пациенты были полностью удовлетворены эффективным действием и способом нанесения раствора. На фоне ежедневного применения и поддерживающей терапии нежелательных явлениий не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Псориаз и себорейный дерматит – наиболее распространенные папулосквамозные дерматозы волосистой части головы, которые зачастую имеют схожие клинические проявления и требуют проведения комплексного дифференциально-диагностического подхода [23]. Необходимость своевременной и эффективной терапии диктуется в том числе значительным бременем этих заболеваний, не только вызывающих субъективные симптомы, но и влияющих на психоэмоциональное состояние и социальную активность пациентов. Для лечения псориаза и себорейного дерматита кожи головы базисной является наружная терапия, где особое место занимают многокомпонентные топические препараты, одновременно воздействующие на основные патогенетические механизмы развития заболеваний. Раствор для наружного применения с фиксированной комбинацией 0,05% бетаметазона дипропионата и 2% салициловой кислоты (Акридерм СК) оправданно является одним из основных препаратов в лечении стероидчуствительных дерматозов кожи головы, что в реальной клинической практике подтверждается качеством и скоростью наступления клинического эффекта, а также удовлетворенностью пациентов.

Поступила / Received 15.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2024
Принята в печать / Accepted 18.06.2024

Список литературы / References

1. Varma K, Kumar U, Kumar V. Clinical pattern of papulosquamous dermatoses: an observational study conducted at tertiary care center, Ujjain, Madhya Pradesh, India. *Int J Res Dermatol.* 2020;6(2):230–236. https://doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20200602.
2. Полонская АС, Шатохина ЕА, Круглова ЛС. Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(4):451–458. https://doi.org/10.17116/klinderma202019041451.
Polonskaya AS, Shatokhina EA, Kruglova LS. Seborrheic dermatitis: current ideas of the etiology, pathogenesis, and treatment approaches. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2020;19(4):451–458. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma202019041451.
3. Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Investig Dermatol.* 2015;3(2):10. https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000019.
4. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020;323(19):1945–1960. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006.
5. Wozel G, Klein E, Mrowietz U, Reich K, Sebastian M, Streit V. Scalp psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(1):70–74. https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07412.x.
6. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233–239. https://doi.org/10.1002/art.24172.
7. Ruiz-Arriaga LF, Arenas R, Vega-Sánchez DC, Asz-Sigall D, Martínez-Velazco MA. Seborrheic Dermatitis: Three Novel Trichoscopic Signs and Its Correlation to Malassezia sp. Colonization. *Skin Appendage Disord.* 2019;5(5):288–292. https://doi.org/10.1159/000497782.
8. Rudnicka L, Sicinska J, Rakowska A, Warszawik-Hendzel O. Seborrheic Dermatitis. In: Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A (eds.). *Atlas of Trichoscopy.* London: Springer; 2012, pp. 371–378. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4486-1_30.
9. Rudnicka L, Rakowska A, Olszewska M, Sicinska J, Maj M, Majsterek M et al. Psoriasis. In: Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A (eds.). *Atlas of Trichoscopy.* London: Springer; 2012, pp. 379–389. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4486-1_31.
10. Park JH, Park YJ, Kim SK, Kwon JE, Kang HY, Lee ES et al. Histopathological Differential Diagnosis of Psoriasis and Seborrheic Dermatitis of the Scalp. *Ann Dermatol.* 2016;28(4):427–432. https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.4.427.
11. Almeida MC, Romiti R, Doche I, Valente NY, Donati A. Psoriatic scarring alopecia. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6 Suppl. 1):29–31. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132241.
12. George SM, Taylor MR, Farrant PB. Psoriatic alopecia. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):717–721. https://doi.org/10.1111/ced.12715.
13. Kibar M, Aktan Ş, Bilgin M. Dermoscopic findings in scalp psoriasis and seborrheic dermatitis; two new signs; signet ring vessel and hidden hair. *Indian J Dermatol.* 2015;60(1):41–45. https://doi.org/10.4103/0019-5154.147786.
14. Gupta LK, Khare AK, Masatkar V, Mittal A. Pityriasis amiantacea. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(1 Suppl.):S63–64. https://doi.org/10.4103/2229-5178.144550.
15. Мураховская ЕК, Сысоева ТА, Ларионова ЮЮ. Асбестовидный лишай. *Лечащий врач.* 2024;(5):24–28. https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.004.
Murakhovskaya EK, Sysoeva TA, Larionova YuYu. Pityriasis amiantacea. *Lechaschi Vrach.* 2024;(5):24–28. (In Russ.) https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.004.
16. Guenther LC. Fixed-dose combination therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(2):71–77. https://doi.org/10.2165/00128071-200405020-00001.
17. Острецова МН, Касихина ЕИ, Жукова ОВ, Аль-Хаватми А. Эффективность комбинации наружной и биологической терапии в лечении псориаза ногтей: проспективное исследование. *Медицинский совет.* 2023;17(13):32–37. https://doi.org/10.21518/ms2023-113.
Ostretsova MN, Kasikhina EI, Zhukova OV, Al-Hawatmi A. The efficiency of the combination of topical and biological therapy in the treatment of nails psoriasis: a prospective study. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):32–37. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-113.
18. Hillström L, Pettersson L, Svensson L. Comparison of betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic) and clobetasol propionate lotion (Dermovate) in the treatment of psoriasis of the scalp. *J Int Med Res.* 1982;10(6):419–422. https://doi.org/10.1177/030006058201000606.
19. Elie R, Durocher LP, Kavalec EC. Effect of salicylic acid on the activity of betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of erythematous squamous dermatoses. *J Int Med Res.* 1983;11(2):108–112. https://doi.org/10.1177/030006058301100208.
20. Чусляева АА. Современные подходы к наружной терапии атопического дерматита у детей. *РМЖ.* 2014;(8):626–630. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Sovremennye_podhody_k_narughnoy_terapii_atopicheskogo_dermatita_u_detey/.
Chuslyaeva AA. Modern approaches to external therapy of atopic dermatitis in children. *RMJ.* 2014;(8):626–630. (n Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Sovremennye_podhody_k_narughnoy_terapii_atopicheskogo_dermatita_u_detey/.

21. Segaert S, Calzavara-Pinton P, de la Cueva P, Jalili A, Lons Danic D, Pink AE et al. Long-term topical management of psoriasis: the road ahead. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(1):111–120. https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1729335.
22. Papp KA, Dhadwal G, Gooderham M, Guenther L, Turchin I, Wiseman M, Yeung J. Emerging paradigm shift toward proactive topical treatment of psoriasis: A narrative review. *Dermatol Ther.* 2021;34(6):e15104. https://doi.org/10.1111/dth.15104.
23. Jackson JM, Alexis A, Zirwas M, Taylor S. Unmet needs for patients with seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(3):597–604. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.017.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Г.П. Терещенко, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, М.А. Бобров**
Написание текста – **Г.П. Терещенко, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, М.А. Бобров**
Сбор и обработка материала – **Г.П. Терещенко, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, С. Алхаффар**
Обзор литературы – **Г.П. Терещенко, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, С. Алхаффар**
Анализ материала – **Г.П. Терещенко, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, С. Алхаффар**
Редактирование – **М.Н. Острецова, О.В. Жукова, М.А. Бобров**
Утверждение окончательного варианта статьи – **М.Н. Острецова, О.В. Жукова, М.А. Бобров**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Galina P. Tereshchenko, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Maksim A. Bobrov**
Text development – **Galina P. Tereshchenko, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Maksim A. Bobrov**
Collection and processing of material – **Galina P. Tereshchenko, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Suzanne Alhaffar**
Literature review – **Galina P. Tereshchenko, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Suzanne Alhaffar**
Material analysis – **Galina P. Tereshchenko, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Suzanne Alhaffar**
Editing – **Galina P. Tereshchenko, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Maksim A. Bobrov**
Approval of the final version of the article – **Galina P. Tereshchenko, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Maksim A. Bobrov**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, аллерголог-иммунолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; https://orcid.org/0000-0001-9643-0440; gala_ter@mail.ru
Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; https://orcid.org/0000-0001-5723-6573; klinderma@inbox.ru
Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; https://orcid.org/0000-0003-3386-1467; ostretsova-mn@rudn.ru
Бобров Максим Александрович, к.м.н., врач-патоморфолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; https://orcid.org/0000-0001-7374-0374; m.a.bobrov@yandex.ru
Алхаффар Сюзан, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; https://orcid.org/0009-0003-5848-6410; haffar.su@gmail.com

Information about the authors:

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatovenerologist, Allergist-Immunologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9643-0440; gala_ter@mail.ru
Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Physician, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5723-6573; klinderma@inbox.ru
Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3386-1467; ostretsova-mn@rudn.ru
Maksim A. Bobrov, Cand. Sci. (Med.), Pathomorphologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7374-0374; m.a.bobrov@yandex.ru
Suzanne Alhaffar, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0009-0003-5848-6410; haffar.su@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-296

Обзорная статья / Review article

Эффективность применения биотина в терапии алопеции различного генеза, патологии кожи и ногтей

И.Ю. Торшин, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998

О.А. Громова✉**,** https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, unesco.gromova@gmail.com

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

Резюме

К дефициту биотина приводят воспалительные заболевания кишечника, нарушающие всасывание витамина, особые нарушения диеты с потреблением сырых яиц (избыток авидина – белка блокатора витамина B7), дефицит магния, курение, алкоголь, лечение антибиотиками широкого спектра действия, сульфаниламидами, противосудорожными препаратами. Также гиповитаминоз B7 отмечен у лиц с врожденными генетическими дефектами гена биотинидазы или других генов, вовлеченных в обмен биотина. Дефицит водорастворимого витамина B7 (витамин H) проявляется сухостью кожи, себорейным дерматитом, дерматитом вокруг глаз, носа, рта, ушей и паха, нарушениями роста ногтей, медленным ранозаживлением порезов кожи, атопическим дерматитом, исчерченностью, расслаиванием, ломкостью ногтей и алопецией (диффузная и андрогенная форма). Алопеция возникает при гибели волосяных фолликулов и приводит к потере волос. В протеоме человека представлен 51 белок, участвующий в обмене биотина. В частности, D-биотин-зависимые карбоксилазы играют важную роль в метаболизме жирных кислот, аминокислот, углеводов, процессах деления и роста клеток, в т. ч. кератиноцитов и клеток волосяного фолликула. Молекулярные механизмы реализации эффектов D-биотина на кожу и ее придатки могут вовлекать различные ростовые факторы: показано регулирование сигнальных путей ростовых факторов (IGF-1, FGF, KGF, HGF, VEGF, SIRT-1, Wnt и бета-катенина). Стволовые клетки волосяного фолликула обуславливают циклический рост волосяных фолликулов. В активации роста стволовых клеток D-биотином участвуют факторы роста, пути активации сигнального каскада Wnt/β-катенина приводят к активации белков циклина D1 (инициируют синтез ДНК и приводят к повышению жизнеспособности волосяных фолликулов). Результаты фундаментальных и клинических исследований подтверждают перспективность применения биотина в дерматологии для терапии заболеваний кожи, волос и ногтей, в т. ч. алопеции различного генеза (андрогенная, очаговая, диффузная). Результаты исследований указали на хорошую переносимость биотина, причем риск гипервитаминоза отсутствует даже в случае приема мегадоз (сотни мг).

Ключевые слова: систематический анализ, алопеция, рост волос, ногти, гиповитаминоз, D-биотин, фармакология

Для цитирования: Торшин ИЮ, Громова ОА. Эффективность применения биотина в терапии алопеции различного генеза, патологии кожи и ногтей. *Медицинский совет*. 2024;18(14):135–144. https://doi.org/10.21518/ms2024-296.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of biotin in therapy alopecia of various origins, pathologies of the skin and nails

Ivan Yu. Torshin, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998

Olga A. Gromova✉**,** https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, unesco.gromova@gmail.com

Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

Abstract

Biotin deficiency is caused by inflammatory bowel diseases that impair the absorption of the vitamin, special dietary disorders with the consumption of raw eggs (excess avidin – a vitamin B7 blocker protein), magnesium deficiency, smoking, alcohol, treatment with broad-spectrum antibiotics, sulfonamides, and anticonvulsants. Hypovitaminosis B7 has also been noted in individuals with congenital genetic defects of the biotinidase gene or other genes involved in biotin metabolism. Deficiency of water-soluble vitamin B7 (vitamin H) – manifested by dry skin, seborrheic dermatitis, dermatitis around the eyes, nose, mouth, ears and groin, impaired nail growth, slow healing of skin cuts, atopic dermatitis, striations, splitting, brittle nails and alopecia (diffuse and androgenic form). Alopecia occurs when hair follicles die and leads to hair loss. The human proteome contains 51 proteins involved in biotin metabolism. In particular, D-biotin-dependent carboxylases play an important role in the metabolism of fatty acids, amino acids, carbohydrates, cell division and growth, incl. keratinocytes and hair follicle cells. The molecular mechanisms of the effects of D-biotin on the skin and its appendages may involve various growth factors: regulation of the signaling pathways of growth factors (IGF-1, FGF, KGF, HGF, VEGF, SIRT-1, Wnt and beta-catenin) has been shown. Hair follicle stem cells cause the cyclical growth of hair follicles. Growth factors are involved in the activation of stem cell growth by D-biotin; activation of the Wnt/β-catenin signaling cascade leads to the activation of cyclin D1 proteins (initiates DNA synthesis and leads to increased viability of hair follicles. The results of fundamental and clinical studies confirm the prospects of using biotin

© Торшин ИЮ, Громова ОА, 2024

in dermatology for the treatment of diseases of the skin, hair and nails, incl. alopecia of various origins (androgenic, focal, diffuse). The results of the studies indicated that biotin was well tolerated, and there was no risk of hypervitaminosis even when taking megadoses (hundreds of milligrams).

Keywords: systematic analysis, alopecia, hair growth, nails, hypovitaminosis, D-biotin, pharmacology

For citation: Torshin IYu, Gromova OA. The effectiveness of biotin in therapy alopecia of various origins, pathologies of the skin and nails. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):135–144. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-296.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современная жизнь в мегаполисе, изобилующая стрессами, негативными воздействиями окружающей среды (в т. ч. различными ксенобиотиками), недостаточной физической нагрузкой и неполноценным питанием, часто сопровождается ухудшением состояния характеристик кожи (цвет, влажность и др.) и ее придатков (сухость, истончение и выпадение волос; исчерченность, расслаивание и ломкость ногтей). Эти же нарушения являются внешними маркерами старения организма, указывающими на серьезные нарушения метаболизма гормонов, нейротрансмиттеров, *макро-* и *микро*нутриентов.

Алопеция (облысение) – заболевание волосяных фолликулов, характеризующееся полным или частичным отсутствием волос. В дерматологической практике на долю нерубцовой алопеции (при которой отсутствует предшествующее поражение кожи в очаге облысения) приходится более 80% случаев, причем до 40% – в возрасте до 50 лет [1].

Патофизиология алопеции включает неправильный уход за волосами (пересушивание, перегревание, физическое травмирование), бактериальные и вирусные инфекционные заболевания, неполноценное питание (диета с избытком жиров, белка сырых куриных яиц (авидина), с дефицитами микронутриентов), гормональные нарушения (в т. ч. гипотиреоидизм, гипоэстрогения, гиперандрогения, инсулинорезистеность), астенические состояния, депрессию, применение некоторых лекарственных препаратов (например, антибиотиков, антиконвульсантов, антикоагулянтов, бета-адреноблокаторов, препараты для наркоза, химио- и гормональной терапии) [2], послеоперационный или послеродовый периоды и др. [3].

Отмечено резкое возрастание случаев алопеции (в т. ч. очаговой) после повсеместного инфицирования людей вирусом SARS-CoV-2, причем в патогенез постковидной алопеции вовлечено не только инфицирование вирусом, но и использование непроверенных вакцин [4] и токсических противовирусных препаратов [5].

В дерматологической практике выделяют несколько форм алопеции. *Андрогенная алопеция (АГА)* у женщин 30–60 лет составляет 90%, а диффузная и очаговая формы – 10%, у мужчин к 50 годам АГА развивается у 60%, а к 70 годам – у 80% [6]. У мужчин выпадение волос наиболее заметно в макушке и лобно-височной области, тогда как у женщин, как правило, сохраняется лобная линия роста волос на фоне диффузного поредения и истончения волос на верхушке [3]. Ранние стадии АГА характеризуются разнообразием вариантов течения, неравномерно затрагивающих париетальную или окципитальную области кожи головы. Факторы риска АГА включают генетические (например, дефекты гена биотинидазы, см. далее), гормональные (дисбаланс тестостерона, 17ОН-прогестерона, эстрогенов, дегидроэпиандростенона и др.), дефициты микроэлементов (Mg, Ca, Zn, Cu, Se, Fe) и витаминов (B12, D, E, фолатов), регулярное использование химически агрессивных красок и лаков для волос [7].

По данным 88 исследований из 28 стран распространенность *очаговой, гнездной алопеции (ОГА)* составляет 0,12% населения и чаще у мужчин, чем у женщин. Самая высокая встречаемость ОГА отмечалась в Азии, а самая низкая – в Африке [8]. Для ОГА известны факторы генетического риска (например, HLA аллели II класса, DQB1*03 и др.); генетическая форма ОГА характеризуется повышенным воспалительным фоном, развитием иммунных нарушений в клетках фолликулов, блокированием рецепции волосяного сосочка, приводящим к нерубцовому выпадению волос. Стандартная терапия ОГА зачастую включает прием препаратов цинка [9].

Диффузная форма алопеции (ДФА) встречается чаще у женщин, чем у мужчин, характеризуется равномерной утратой волос по всей волосистой части головы. ДФА начинается с повышенного ежедневного выпадения волос – весьма коварного симптома, указывающего на комплексные нарушения метаболизма организма в целом (дисбаланс обмена макро- и микронутриентов (например, на фоне железо / марганец / медь-дефицитной анемии, при избыточных потерях крови при родах или обильных менструациях), химические зависимости – курение, алкоголь, гормональные дисбалансы и др.) [10, 11].

Важно отметить, что перечисленные формы алопеции так или иначе связаны с дисбалансом микронутриентов. В частности, ДФА ассоциируется с дефицитами железа, цинка, марганца, селена, витаминов A, D3 и витаминов группы B. АГА ассоциируется, как правило, с дисбалансом гормонов, цитокинов, факторов роста, обменом углеводов и ряда микронутриентов (в т. ч. цинка и витаминов группы B). ОГА ассоциируется с интоксикацией тяжелыми металлами, нервным стрессом и, опять же, дефицитом эссенциальных микронутриентов [12]. Поэтому изучение методов лечения различных форм алопеции микронутриентами – актуальнейшее направление фармакотерапии и нутрициологии.

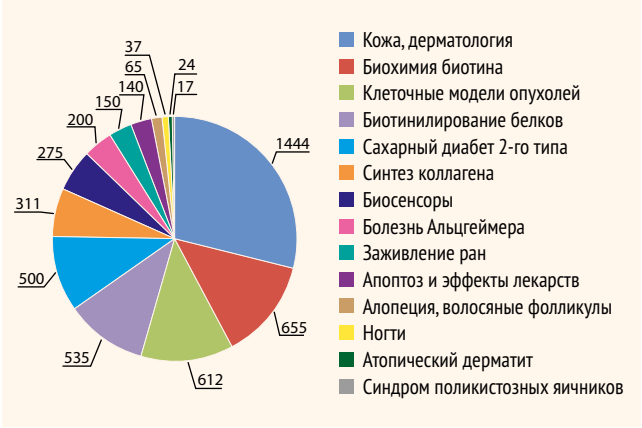
Одним из наиболее распространенных дефицитов микронутриентов, проявляющихся сухостью кожи и алопецией, является дефицит витамина B7 (витамин H), также известного как биотин. Биотин содержится в молоке, орехах, злаках, в незначительных количествах синтезируется кишечными бактериями и необходим для глюконеогенеза, синтеза жирных кислот и катаболизма аминокислот [13]. Помимо симптомов, присущих авитаминозу B7 (судороги, гипотония, атаксия, тяжелые формы дерматита, амнезия и снижение когнитивных способностей), недостаточная обеспеченность биотином (гиповитаминоз B7) приводит к ломкости и выпадению волос, нарушениями структуры кожи и ногтей [14, 15]. Показано нарушение обмена биотина у детей с фенилкетонурией и себорейным дерматитом [16].

Дефицит биотина может быть обусловлен врожденными генетическими дефектами гена биотинидазы или других генов, вовлеченных в обмен биотина. Дефицит биотина также может сформироваться в результате некоторых состояний, препятствующих его всасыванию: воспалительные заболевания кишечника, диета, слишком богатая авидином, дефицит магния, курение, алкоголь, лечение антибиотиками широкого спектра действия (в т. ч. сульфаниламидами), противосудорожными препаратами [17]. Клинические исследования показали перспективность применения биотина при патологии кожи, волос и ногтей. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа литературы по данному вопросу.

РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРЫ

По биотину в базе данных PUBMED представлены результаты 36 624 исследований, из них по дерматологическим вопросам – 1444. Типичные ключевые слова исследований биотина указывают на изучение биохимии биотина (в т. ч. процессов биотинилирования белков, синтеза коллагена, использование биотина как компонента биосенсоров, участие в апоптозе), клеточные модели опухолей, сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, заживление ран. Найдены исследования, указывающие на взаимосвязи биотина с терапией алопеции, нарушений структуры ногтей, атопического дерматита, поликистоза яичников (*рис. 1*).

Рисунок 1. Некоторые ключевые слова в публикациях исследований по биотину
Figure 1. Some keywords in biotin study publications



Примечание. Числа соответствуют количеству публикаций с данным ключевым словом.

Поиски литературы, проведенные с использованием приведенных на *рис. 1* ключевых слов, позволили описать:
- клинико-эпидемиологические данные, описывающие влияние биотина на состояние кожи и ее придатков;
- генетические нарушения обмена биотина (прежде всего дефицит биотинидазы);
- молекулярно-физиологические уровни воздействия биотина на состояние кожи;
- фармакокинетику и низкую токсичность биотина;
- результаты клинических исследований применения биотина в дерматологии.

Эти результаты последовательно рассмотрены далее в тексте статьи.

БИОТИН, СОСТОЯНИЕ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Проявления недостаточности биотина включают сухое шелушение кожи головы и лица, дерматит вокруг глаз, носа, рта, ушей и паха, нарушения роста ногтей, чрезмерную сухость и ломкость волос, диффузную алопецию, усталость, депрессию. В более тяжелых случаях гиповитаминоз B7 приводит к тошноте, утрате мышечных рефлексов, парестезиям, повышенному уровню холестерина в крови, анемии, конъюнктивиту, гепатомегалии и гладкому белому языку. Биотин контролирует кератинизацию и дифференцировку клеток эпидермиса и придатков кожи, таких как волосы и ногти, улучшая их состояние. Предполагается, что причинами изменений кожи и выпадения волос из-за дефицита биотина также являются нарушения жирового обмена, возникающие при дефиците биотина [18].

У младенцев, детей и взрослых дефицит биотина вызывает алопецию и характерный чешуйчатый эритематозный дерматит, распространяющийся вокруг отверстий тела. Этиологическую роль в дерматологических проявлениях дефицита биотина играет нарушение метаболизма жирных кислот вследствие снижения активности ацетил-КоА-карбоксилазы. Сыпь при гиповитаминозе B7 напоминает сыпь при дефиците цинка. Дефицит биотина нарушает иммунитет и изменяет микробиом кожи: грибки *Candida albicans* часто можно культивировать из поражений кожи на фоне дефицита. Кандидозные инфекции, вторичные по отношению к нарушению иммунной функции, способствуют усилению дерматита, вызванного дефицитом биотина [18].

В исследовании R.M. Trueb [19] недостаток биотина являлся причиной потери волос у 189 женщин (38% обследованных). По результатам трихограммы у 24% участниц диагностирована диффузная телогеновая алопеция, у 35% отмечался себорейноподобный дерматит, а у 11% пациенток присутствовали факторы риска развития недостаточности биотина (воспалительные

заболевания кишечника и прием антибиотиков, изотретиноина и антиконвульсантов) [19].

Уровни биотина и цинка в сыворотке крови значительно ниже у мужчин с андрогенной алопецией по сравнению с контрольной группой (p = 0,01). Обнаружена положительная значимая корреляция между уровнями цинка и биотина (r = 0,489, p = 0,001) [20].

При хроническом алкоголизме наблюдаются изменения кожи, связанные со сниженным содержанием цинка и биотина в сыворотке (n = 44). Наблюдаемые изменения кожи включали межфолликулярный эритроз, желтушность склер, телеангиэктатическое покраснение лица и уменьшение количества вторичных волос. В 29 из 44 исследованных образцов обнаружено повышение гамма-глутамилтрансферазы. Уровень цинка был слегка снижен, но все еще находился в пределах нормы. Уровни биотина в исследованных образцах сыворотки отличались сильным разбросом значений [21].

С возрастом нарушается регуляция уровней биотина в крови. Обследование пожилых участников старше 65 лет (n = 685) и контрольной группы менее 65 лет (n = 2004) показало близкие значения средних уровней биотина (пожилые 2,5 ± 1,8 нг/мл; контроль – 2,3 ± 0,4 нг/мл). Однако разброс значений был почти в 4 раза выше у пожилых (1,8, в контрольной группе – 0,4) [22].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БИОТИНА: ДЕФИЦИТ БИОТИНИДАЗЫ

В среднем по миру частота глубокого или частичного дефицита биотинидазы примерно 1 : 60000. В Италии заболеваемость почти в 10 раз превышает зарегистрированную во всем мире заболеваемость и составляет 1 : 6300 [23]. Дефицит биотинидазы остается одним из самых изучаемых генетически-обусловленных нарушений обмена биотина.

Симптомы врожденного глубокого дефицита биотинидазы (<10% средней нормальной активности биотинидазы в сыворотке крови) включают судороги, задержку развития, проявления на уровне кожи и ее придатков (кожная сыпь, алопеция, нарушения структуры ногтей), атрофию зрительных нервов, потерю слуха, атаксию, проблемы с дыханием. У лиц с частичным дефицитом биотинидазы (10–30% нормальной активности) симптомы развиваются, как правило, в условиях стресса или в результате инфекционных заболеваний. Кожные проявления обычно разрешаются с помощью терапии биотином: пероральный биотин 5–10 мг/сут при активности в сыворотке <10% и 2,5–10 мг/сут при активности 10–30% [24].

Систематический анализ исследований дефицита биотинидазы включил данные о пациентах из 144 исследований (n = 1113). Более чем у половины пациентов (51,5%) дефицит был диагностирован при скрининге в период новорожденности. У 43,3% обследованных дефицит диагностирован при обращении с жалобами на клинические симптомы, соответствующие гиповитаминозу B7. У 5,2% пациентов дефицит биотинидазы был обнаружен по семейному анамнезу [25].

В том же исследовании симптомы дефицита биотинидазы могли идентифицироваться в неонатальном периоде (<1 мес.; 7,9%), в раннем детстве (<2 лет; 59,2%), в юношеском (2–16 лет; 25,1%) или во взрослом возрасте (>16 лет; 7,7%). Глубокий дефицит биотинидазы поражал 5 основных систем органов: нервную систему (67,2%), кожу и ее придатки (53,7%), глаза (34,4%), слуховую (26,9%) и дыхательную систему (17,8%). Мультисистемные эффекты отмечены у 82,2% лиц, тогда как изолированное системное проявление наблюдалось только у 17,2% лиц. На момент сообщения метаболический ацидоз присутствовал у 42,4% лиц с симптомами, а характерные аномальные метаболиты органических кислот были обнаружены у 57,1%. Лечение биотином привело к клинической стабилизации или улучшению состояния у 89,2% пациентов [25].

МОЛЕКУЛЯРНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ УРОВНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ БИОТИНА НА СОСТОЯНИЕ КОЖИ

В органической химии известны 8 стереоизомеров биотина, собственно витамином H, или биотином, называется только один биологически активный правовращающий изомер – D-биотин. В протеоме человека найден 51 биотин-связывающий белок. В составе белков протеома биотин способствует метаболизму жирных кислот, аминокислот и углеводов, нормальному функционированию потовых желез, волосяных фолликулов, клеток кожи, нервной ткани, костного мозга и поддерживает гомеостаз цинка.

В частности, D-биотин является коферментом 5 карбоксилаз: пируваткарбоксилазы, 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы, пропионил-КоА-карбоксилазы и кофермента для ацетил-КоА-карбоксилазы 1 и 2. Эти карбоксилазы участвуют в нескольких химических процессах в клетке, включая глюконеогенез, метаболизм аминокислот и синтез жирных кислот [26].

Эти карбоксилазы катализируют реакции, при которых субстраты обмениваются карбоксильной группой (-COOH). Реакции карбоксилирования имеют важное значение в организме при синтезе высших жирных кислот, белков, пуриновых нуклеотидов (соответственно, нуклеиновых кислот) и др. Кроме того, биотин необходим для так называемого биотинилирования – процесса посттрансляционной модификации белков, изменяющего стабильность и активность белковых молекул.

В результате биотинилирования биотин, *ковалентно связываясь с белками-гистонами* (на которые «наматывается» двойная спираль геномной ДНК), поддерживает геномную стабильность. Биотинилирование гистоновых белков в ядерном хроматине играет важную роль в поддержке стабильности ДНК и в экспрессии генов [27, 28]. Поэтому биотин необходим для здорового роста волос, т. к. участвует в процессе деления клеток в волосяном фолликуле, производстве кератина, уменьшает сухость волос и повышает их эластичность [29].

Дефицит D-биотина при избыточном потреблении белка снижает активность пируваткарбоксилазы печени

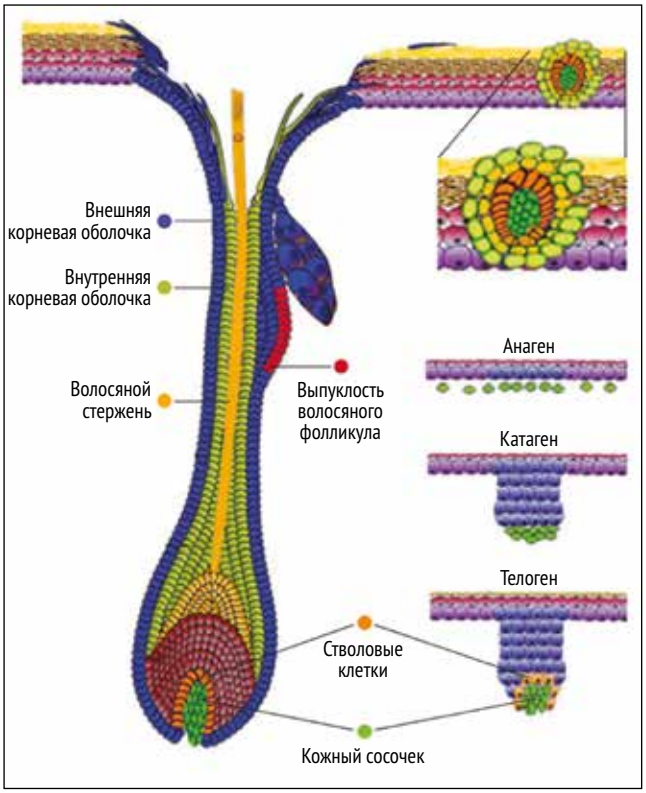
и приводит к поражениям кожи. У цыплят на рационах с низким и с очень высоким содержанием белка установлено, что избыточное потребление белка увеличивало тяжесть дефицита биотина (что оценивалось по повреждениям кожи и снижению концентрации биотина в плазме). Тяжесть поражений кожи во всех случаях была наиболее достоверно связана с концентрацией биотина в плазме [30].

Описанный выше широкий спектр участия биотина в биохимии клетки позволяет утверждать, что *обеспеченность именно активным D-биотином является важным фактором формирования и роста волоса из волосяного фолликула*. Напомним, что данный процесс проходит в своем развитии несколько фаз: анаген, катаген, телоген (*рис. 2*). Анагеновая фаза роста волоса является самой активной и включает собственно формирование волосяного фолликула и начало роста волоса (со скоростью 0,3–0,4 мм/сут). Продолжительность анагена составляет от 2 до 6 лет. В этой стадии ежедневно находится до 80% фолликулов волосистой части головы [31].

Фаза катагена длится 2–3 нед., в это время отмечается прекращение синтеза белка в волосах и происходит продвижение фолликула к поверхности эпидермиса. В этой стадии находятся 9–10% фолликулов. Следующая фаза телоген – период покоя, который длится от 2 до 4 мес. (не более 1% волос). В фазу телогена фолликул представляет собой сгусток спящих клеток, располагающийся над плотно упакованными фибробластами сосочка. Фолликул спонтанно вступает вновь в фазу анагена в конце фазы телогена. При алопеции уменьшается процент волос, находящихся в анагене и катагене, но увеличивается процент «телогеновых» волос [1, 31].

Рисунок 2. Структура волосяного фолликула и основные фазы его развития

Figure 2. The hair follicle structure and the key stages of its growth



Транспорт биотина в кератиноциты человека, изученный с помощью радиоактивного индикатора [3H]биотина, показал, что кератиноциты человека экспрессируют Na+-зависимый поливитаминный переносчик, взаимодействующий с пантотенатом и специфично транспортирующий молекулы биотина [31].

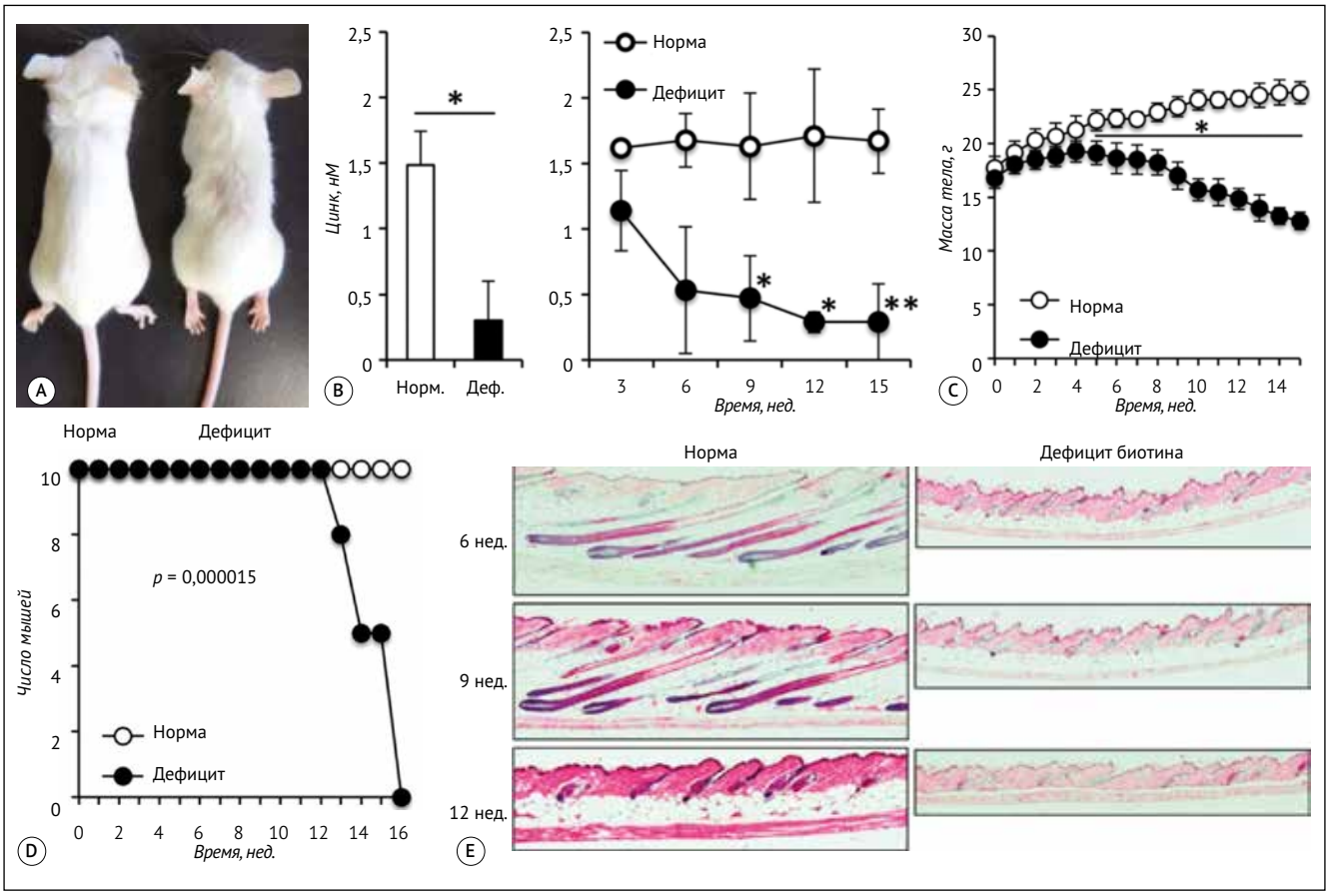
Попадая внутрь клеток, биотин *увеличивает экспрессию кератинов в кератиноцитах волосяных фолликулов*. В клетках дермальных сосочков отмечается повышение экспрессии генов, способствующих росту волос. Содержание меланина в эпидермальных меланоцитах, подвергшихся воздействию УФО, снижается при воздействии биотина [32].

Показан *благоприятный эффект D-биотина при лечении заболеваний шерсти и кожи у собак*. Собак с заболеваниями шерсти и кожи (n = 119) лечили биотином (приблизительно 5 мг биотина на 10 кг массы тела в день) в течение 3–5 нед. До лечения у животных проявлялись типичные симптомы гиповитаминоза B7: тусклая шерсть, ломкость волос, выпадение волос, шелушение кожи, зуд или дерматит. После лечения биотином все симптомы исчезали в 60% случаев, в 31% было отмечено улучшение и только в 9% случаев не было зафиксировано никакого эффекта. Разные породы реагировали на терапию биотином по-разному: например, у пуделей реакция была ниже (отсутствие эффекта в 6 из 11 случаев), чем у овчарок (улучшение наблюдалось у всех собак, 14 из 29 овчарок были полностью излечены) [33].

Биотин необходим для гомеостаза цинка в коже. Эпидермальные кератиноциты мышей, получавших диету с дефицитом цинка, секретировали больше АТФ, чем кератиноциты мышей (в возрасте от 5 до 21 нед.), получавших диету с достаточным содержанием цинка. Эпидермальные клетки Лангерганса отсутствуют у Zn-дефицитных мышей. Клетки Лангерганса высоко экспрессируют CD39, который мощно гидролизует АТФ до аденозинмонофосфата (АМФ). Таким образом, недостаток клеток Лангерганса у Zn-дефицитных мышей приводит к развитию АТФ-опосредованного раздражающего контактного дерматита. У мышей с дефицитом биотина наблюдалось снижение уровня цинка в сыворотке, исчезновение эпидермальных клеток Лангерганса и усиление выработки АТФ в коже и проявление дерматита (*рис. 3*) [34].

Добавки биотина в ячменно-пшеничный рацион улучшали состояние ног и кожи свиноматок с дефицитом витамина. Шестнадцать свиноматок с искусственно созданным дефицитом биотина были разделены на группы по 4 животных, в которых получали рацион на основе ячменя и пшеницы без яичного белка и без биотина (контроль) или с добавлением одного из 3 количеств биотина (100, 200 или 400 мкг/кг). Дотации биотина дозозависимо снижали ($p < 0,05$) частоту поражений кожи ног/копыт и сухость кожи ног [35]. Дефицит биотина – причина отека и изъязвления стоп у бройлеров [36].

Рисунок 3. Эффекты дефицита биотина и цинка
Figure 3. Effects of biotin and zinc deficiency



Примечание. A – 5-нед. самки мышей BALB/c получали диету с достаточным содержанием биотина (BA) (контрольная диета) или диету с дефицитом биотина (BD) в течение 12 нед. B – уровни цинка в сыворотке мышей с достаточным содержанием цинка (ZA) и с дефицитом цинка (ZD) после употребления ZA (контроль) и диеты ZD в течение 7 нед. (левая панель). Уровни цинка в сыворотке мышей BA и BD, получавших диеты BA (контроль) и BD в течение указанных недель (правая панель). Анализировали по 5 мышей каждой группы. C – динамика массы тела мышей BA и BD. D – динамика выживаемости мышей BA и BD. Анализировали по 19 мышей каждой группы. E – изменение фенотипа кожи мышей BA и BD после потребления диет BA и BD в течение указанных недель (окрашивание гематоксилином и эозином, ×100). Данные из 3 независимых экспериментов. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Молекулярные механизмы реализации эффектов D-биотина на кожу и ее придатки могут вовлекать различные ростовые факторы: показано *регулирование сигнальных путей ростовых факторов (IGF-1, FGF, KGF, HGF, VEGF, SIRT-1, Wnt и бета-катенина)* [37]. Стволовые клетки волосяного фолликула (СКВФ) обуславливают циклический рост волосяных фолликулов. В активации роста СКВФ участвуют различные факторы роста, в т. ч. сигнальные пути Wnt, Sonichedgehog, Notch и подавление сигналов апоптоза. В частности, происходящая при участии биотина активация сигнального каскада Wnt/β-катенин приводит к активации белков циклина D1 (инициирует синтез ДНК и приводит к повышению жизнеспособности СКВФ), Мус (активация СКВФ за счет увеличения выработки лактата, повышение жизнеспособности СКВФ), Axin2 (способствует миграции клеток сосочка), Lef1 (активирует дифференцировку СКВФ, повышает уровень сигнала Sonichedgehog) [38].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ТОКСИЧНОСТЬ БИОТИНА

Биотин содержится в печени, почках, дрожжах, бобовых, цветной капусте, орехах. Как было отмечено выше, к снижению содержания биотина может привести его недостаточное поступление с пищей, усиленный катаболизм биотина (например, при курении), чрезмерное употребление сырых яиц, в белке которых содержится вещество авидин, способное связываться с биотином. Ежедневный прием 10–20 сырых яиц через 3–10 нед. вызывает острый недостаток биотина в организме, который проявляется шелушением кожи, дерматитом рук, ощущением вялости, сонливости; снижается аппетит, возникает тошнота, позже может присоединиться анемия.

Дефицит витамина в организме может возникнуть при нарушениях пищеварения, связанных с атрофией слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника, при длительном гемодиализе, лечении антиконвульсантами и антибиотиками. При беременности часто развивается дефицит биотина, что приводит к порокам развития плода [39].

Биотин вступает в лекарственное взаимодействие с антиконвульсантами (включая карбамазепин, примидон, фенитоин и фенобарбитал). Антиконвульсанты уменьшают содержание биотина в плазме за счет ингибирования его абсорбции в кишечнике и усиления его катаболизма [40, 41].

Биотин характеризуется фармакокинетическими показателями, указывающими на высокую усвояемость и хорошее выведение. В перекрестном исследовании

телят при однократном приеме *per os* (40 мг) или внутривенном применении (5 мг) биодоступность биотина составила 48% [42]. Прием биотина не влиял на почечную экскрецию других водорастворимых витаминов или на их метаболизм [43]. Исследования биотина с радиоактивными метками ([14C]биотин, [3H]биотин) на свиньях показали преимущественное накопление биотина в мышцах (10–23%) и в почках (2,8–6,4%) [44]. В экспериментах на крысах введение биотина в дозе 38,4 мг/кг/сут соответствует дозе 300 мг/сут для человека массой 70 кг, средняя концентрация биотина в тканях головного мозга составила примерно 2,5 ммоль/л [43], что более чем достаточно для реализации фармакологических эффектов биотина.

У человека при приеме биотина в дозах до 20 мг степень выведения с мочой и метаболиты примерно одинаковы как при внутривенном, так и при пероральном применении. Этот факт указывает на биодоступность биотина, близкую к 100% и при пероральном приеме, и при внутривенном введении [45].

Примерно до 81% от общего биотина в плазме крови человека находится в свободном состоянии, 12% биотина связано ковалентными связями, а 7% – нековалентными. Основная часть биотина при пероральном приеме [14C] биотина крысами не метаболизируется (51%). Основные метаболиты биотина, определяемые через 24 ч в моче, – биснорбиотин (т. е. биотин с двумя -CH2- группами в боковой цепи вместо четырех, 29%) и биотина сульфоксид (10%). В течение 24 ч с мочой выводится 60% принятого биотина, с желчью выводится всего лишь 1,9% от принятого биотина [44].

Как показали исследования на здоровых волонтерах, принимавших от 30 до 100 мкг/сут биотина, участники существенно различались в биологической потребности в биотине [46]. Для одних было достаточно 30 мкг/сут биотина, чтобы признаки дефицита не развивались (синдром Вернике-Корсакова, глюкозотолерантность). Для других участников лишь доза в 100 мкг/сут позволяла нивелировать признаки гиповитаминоза. Поэтому была сформулирована концепция вариабельности биологической дозы биотина: от 30 до 100 мкг/сут для взрослых и от 10 до 30 мкг/сут для детей [47].

Биотин характеризуется низкой токсичностью даже при превышении рекомендуемых норм физиологического потребления в десятки раз (мегадозы), не оказывая негативного влияния на репродуктивную функцию и развитие плода. При подкожном введении мышам сверхвысокой дозы биотина (50 мг/кг) не установлено значительного влияния на массу яичников, матки и печени, прирост массы тела крыс был также в норме, только немного увеличивая нерегулярность менструального цикла и несколько снижая массу тела новорожденного потомства и плаценты. Гистологическое исследование не показало признаков поражения яичников. Не обнаружено признаков токсичности, изменения поведенческих реакций или повышения смертности [48] или сколько-нибудь заметного негативного влияния на репродукцию и эмбриональное развитие [49]. Доза, вызывающая гибель 50% животных (LD50), составила более 10 000 мг/кг для мышей[1], что соответствует нетоксичным соединениям.

Клинические исследования, в которых биотин применялся в дозах 100–600 мг/сут у пациентов с рассеянным склерозом, показали, что общее число нежелательных эффектов (достаточно умеренных – таких как транзиторная диарея) не отличалось от групп плацебо [44, 50]. Данные по безопасности клинического применения биотина в высоких дозах позволяют утверждать отсутствие нежелательных явлений даже при приеме таких сверхвысоких доз биотина[2].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ БИОТИНА В ДЕРМАТОЛОГИИ: ЛЕЧЕНИЕ АЛОПЕЦИИ, АКНЕ И НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРЫ НОГТЕЙ

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование показало, что внутримышечные инъекции биотина (5 мг/сут) и декспантенола (250 мг/сут) в течение 6 нед. эффективны при лечении диффузного выпадения волос у женщин (n = 41). Количество выпадения волос и общая густота волос значительно улучшились (значение $p < 0,04$) без каких-либо побочных эффектов. Эффективность лечения диффузной формы алопеции биотином может быть усилена в комбинации с декспантенолом [51].

У многих пациенток *с синдромом поликистозных яичников* (СПКЯ) наблюдается выпадение волос. Сыворотка для волос, содержащая биотин, медь, ниацинамид, гиалуроновую кислоту, тиамин, рибофлавин, была апробирована у 1000 женщин 25–50 лет с диагнозом СПКЯ в сочетании с алопецией. Статистически значимые улучшения состояния волос (общая скорость выпадения волос, текстура волос, объем волос и зуд кожи головы) наблюдались через 6 мес. лечения [52].

Ятрогенная алопеция может вызываться приемом антиконвульсантов, провоцирующих снижение активности биотинидазы. В исследовании с участием 75 педиатрических пациентов 6–10 лет показана эффективность биотина при недостаточности биотинидазы, связанной с приемом вальпроатов. Пациенты были разделены на 3 группы: в группе А (n = 25) пациенты принимали вальпроаты в дозе 28,7 ± 8,5 мк/кг/сут, в группе Б – 41,6 ± 4,9 мг/кг/сут, в группе В – 54,5 ± 5,8 мг/кг/сут. Концентрация вальпроатов в крови по группам А, Б и В составила 40,9 ± 13,2, 86,28 ± 11,5 и 137 ± 14,5 мкг/мл соответственно. Активность биотинидазы была значительно снижена в группе Б (1,22 ± 1,11 ммоль/мин/л) и В (0,97 ± 0,07 ммоль/мин/л) по сравнению с контролем (5,20 ± 0,90 ммоль/мин/л). Симптомы повреждения кожи и волос (сыпь, алопеция) значительно уменьшились после приема биотина в дозе 10 мг/сут во всех группах [53].

Дополнение биотином терапии акне способствует улучшению состояния кожи. Дело в том, что изотретиноин

[1] Informatics Inc. *Scientific literature reviews on generally recognized as safe (GRAS) food ingredients. Biotin.* Prepared for the FDA. Dated June. NTIS PB -234 890, 1974.
[2] Ibid.

(ретиноид, активная форма витамина А), использующийся для лечения акне, снижает активность биотинидазы. Среди побочных эффектов изотретиноина – кожно-слизистые реакции, ксероз и эритема кожи. Пациенты с тяжелой кистозной формой акне (n = 42) получали изотретиноин в дозе 0,5 мг/кг/сут. Показано статистически значимое повышение уровня печеночных ферментов и липопротеинов низкой плотности. Активность биотинидазы достоверно снижалась (2,50 ± 0,8 нмоль/мин/л) по сравнению с исходными значениями (4,70 ± 0,89 нмоль/мин/л, p < 0,001) и контролем (5,2 ± 0,9 нмоль/мин/л, p < 0,001) [54]. Таким образом, терапия акне ретиноидами не должна проводиться без компенсации возникающего функционального дефицита биотина.

Пациенты с акне, получавшие изотретиноин (0,5 мг/кг/сут, n = 60), были разделены на 2 группы – А (только ретиноид) и В (ретиноид + 10 мг/сут биотина). В группе В пропорция волос в анагене увеличилась (p = 0,034), а пропорция телогеновых волос, наоборот, снизилась (p = 0,003). В динамике лечения влажность кожи значительно снизилась в группе А (p = 0,001), но сохранялась при приеме биотина (группа В, p = 0,43) [55].

Клинические испытания приема биотина *per os* пациентами с нарушениями структуры ногтей показали *улучшение упругости, твердости и толщины ломких ногтей* [56].

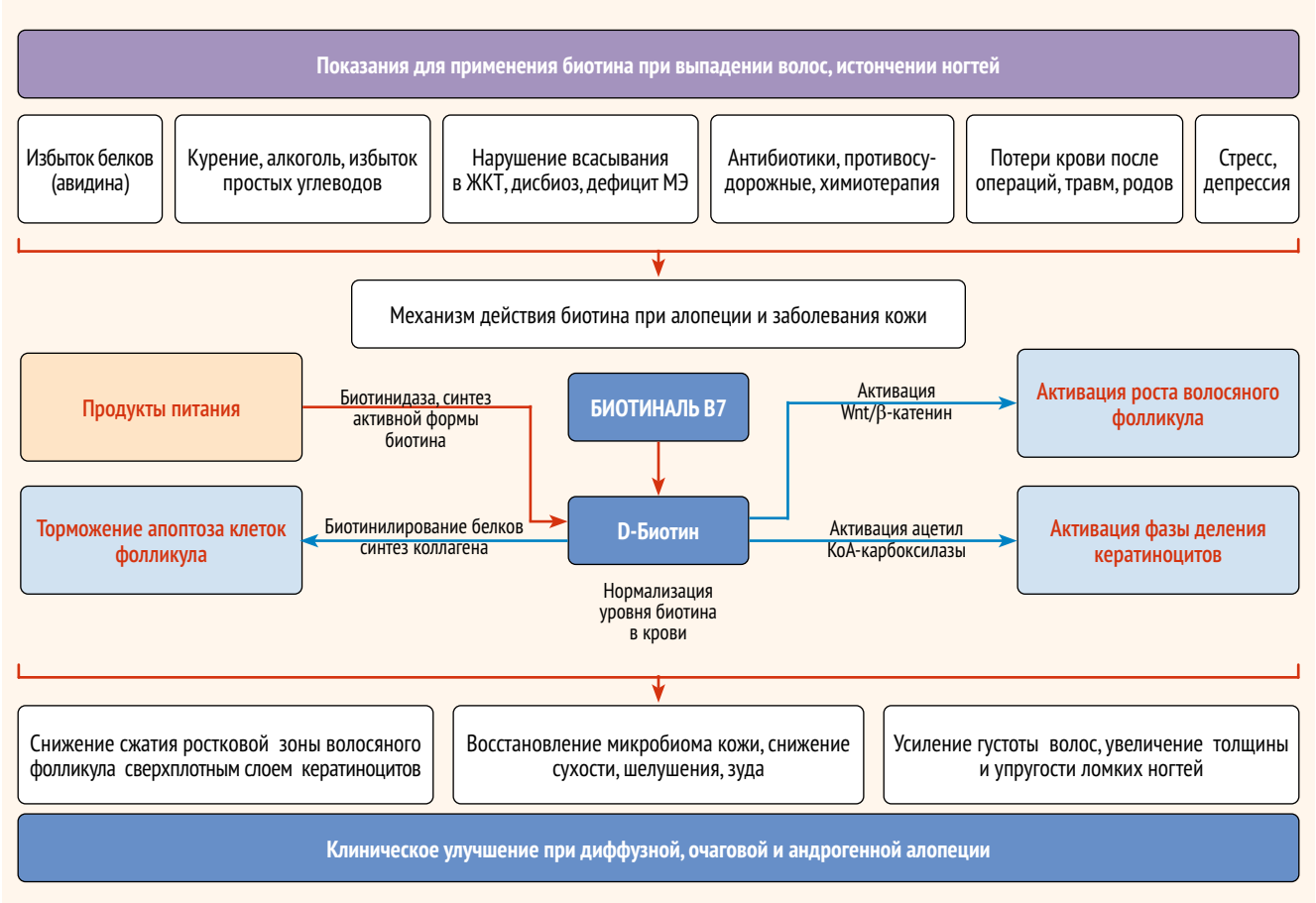
На *рис. 4* показано разнообразие механизмов патофизиологического действия D-биотина.

Например, лечение пациентов с синдромом ломких ногтей (n = 50) лаком на основе гидроксипропилхитозана связано с клинически значимым улучшением состояния ногтей. Комбинация нанесения лака с пероральным приемом биотина (10 мг/сут) связана с усилением положительного терапевтического эффекта через 4 мес. Состояние ногтей оценивалось в соответствии с показателями шкалы тяжести ониходистрофии OGSS, оценивающей дистрофию ногтей, пластинчатое и продольное расщепление, дисхромию и ямки. В конце исследования процент пациентов со снижением OGSS на 50% по сравнению с исходным уровнем составил 53% в группе лака и 80% в группе лак + биотин (p = 0,05). Оба варианта лечения хорошо переносились. На *рис. 5* показаны некоторые клинические примеры целевых пальцев стоп в начале лечения и через 4 мес. лечения. Побочных эффектов приема биотина отмечено не было [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алопеция, нарушения структуры кожи и ногтей являются характерными особенностями дефицита ряда витаминов и микроэлементов и прежде всего дефицита биотина. Клинико-эпидемиологические исследования указали на влияние D-биотина за счет активирующего

Рисунок 4. Биотин в контексте лечения алопеции, нарушений структуры кожи и ногтей
Figure 4. Biotin in the context of the treatment of alopecia, skin and nail structure disorders



● ***Рисунок 5.*** Фотографии пальцев ног 6 пациентов, прошедших лечение D-биотином (10 мг/сут) и лаком на основе гидроксипропилхитозана
● ***Figure 5.*** Photos of toes of 6 patients treated with D-biotin (10 mg/day) and hydroxypropyl chitosan varnish

влияния на стадии анагена на различные виды алопеции: диффузной, андрогенной, очаговой и др. Для достижения максимального эффекта на состояние волос, кожи и ногтей необходимо применение биотина в дозах, измеряющихся в миллиграммах, а не микрограммах. В большинстве витаминно-минеральных комплексов биотин отсутствует или, в лучшем случае, содержится в дозах 20–200 мкг/сут, недостаточных для лечения алопеции. Исключение составляет первый лекарственный препарат с единственным биологически активным D-биотином Биотиналь В7, одна таблетка которого содержит мегадозу D-биотина – 10 мг. Лекарственный препарат Биотиналь В7 (ЛП-N002640-РГ от 29.06.2023) может стимулировать рост волос и улучшать их качество, производя видимый эффект при применении в течение месяца.

Поступила / Received 18.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.07.2024
Принята в печать / Accepted 05.07.2024

Список литературы / References

1. Олисова ОЮ, Егорова КГ. Богатая тромбоцитами плазма в терапии нерубцовых алопеций. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;17(6):60–62. Режим доступа: https://journals.eco-vector.com/1560-9588/article/view/36950.
Olisova OYu, Egorova KG. Platelet-rich plasma in the treatment of nonscarring alopecia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(6):60–62. (In Russ.) Available at: https://journals.eco-vector.com/1560-9588/article/view/36950.
2. Ablon G. A Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy of an Oral Supplement in Women with Self-perceived Thinning Hair. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(11):28–34. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23198010/.
3. Ho CH, Sood T, Zito PM. *Androgenetic Alopecia*. In: StatPearls. 2024. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613674/.
4. Fu S, Song X. The clinical and immunological features of alopecia areata following SARS-CoV-2 infection or COVID-19 vaccines. *Expert Opin Ther Targets*. 2024;28(4):273–282. https://doi.org/10.1080/14728222.2024.2344696.
5. Bukhari AE, AlDosari DA, AlDosari MA, Muqrin RF, Moazin OM, Almutlq MM et al. COVID-19-induced hair shedding and related risk factors: A Saudi perspective. *J Family Med Prim Care*. 2023;12(12):3304–3311. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_314_23.
6. Kanti V, Röwert-Huber J, Vogt A, Blume-Peytavi U. Cicatricial alopecia. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(4):435–461. https://doi.org/10.1111/ddg.13498.
7. Kanti V, Constantinou A, Reygagne P, Vogt A, Kottner J, Blume-Peytavi U. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1976–1983. https://doi.org/10.1111/jdv.15735.
8. Jeon JJ, Jung SW, Kim YH, Parisi R, Lee JY, Kim MH et al. Global, Regional, and National Epidemiology of Alopecia Areata: A Systematic Review and Modelling Study. *Br J Dermatol*. 2024;191(3):325–335. https://doi.org/10.1093/bjd/ljae058.
9. Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Systemic treatments for alopecia areata: A systematic review. *Australas J Dermatol*. 2019;60(1):e1-e13. https://doi.org/10.1111/ajd.12913.
10. Гаджигороева АГ. *Клиническая трихология*. М.: Практическая медицина; 2014. 184 с.
11. Аравийская ЕР, Михеев ГН, Мошкалова ИА, Соколовский ЕВ. *Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии*. СПб.: СОТИС; 2003. 176 с.
12. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(1):51–70. https://doi.org/10.1007/s13555-018-0278-6.
13. Lipner SR. Update on Biotin Therapy in Dermatology: Time for a Change. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(12):1264–1265. https://doi.org/10.36849/JDD.2020.4946.
14. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SK. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008;3(6):715–724. https://doi.org/10.1586/17446651.3.6.715.
15. Daniells S, Hardy G. Hair loss in long-term or home parenteral nutrition: are micronutrient deficiencies to blame? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(6):690–697. https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833ece02.
16. Schulpis KH, Nyalala JO, Papakonstantinou ED, Leondiadis L, Livaniou E, Ithakisios D, Georgala S. Biotin recycling impairment in phenylketonuric children with seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1998;37(12):918–921. https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00603.x.
17. Piraccini BM, Berardesca E, Fabbrocini G, Micali G, Tosti A. Biotin: overview of the treatment of diseases of cutaneous appendages and of hypersebo-rhea. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(5):557–566. https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06434-4.
18. Mock DM. Skin manifestations of biotin deficiency. *Semin Dermatol*. 1991;10(4):296–302. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1764357.
19. Trueb RM. Serum Biotin Levels in Women Complaining of Hair Loss. *Int J Trichology*. 2016;8(2):73–77. https://doi.org/10.4103/0974-7753.188040.
20. El-Esawy FM, Hussein MS, Ibrahim Mansour A. Serum biotin and zinc in male androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1546–1549. https://doi.org/10.1111/jocd.12865.
21. Bahmer FA, Bader M. Skin changes in chronic alcoholism with special reference to the zinc and biotin content of the serum. *Z Hautkr*. 1987;62(9):691–695. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3617866.
22. Watanabe T, Yasumura S, Shibata H, Fukui T. Biotin status and its correlation with other biochemical parameters in the elderly people of Japan. *J Am Coll Nutr*. 1998;17(1):48–53. https://doi.org/10.1080/07315724.1998.10720454.
23. Funghini S, Tonin R, Malvagia S, Caciotti A, Donati MA, Morrone A, la Marca G. High frequency of biotinidase deficiency in Italian population identified by newborn screening. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100689. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100689.
24. Wolf B, Adam MP, Feldman J, Mirzaa GH, Pagon RA, Wallace SE et al. *Biotinidase Deficiency*. 2000 Mar 24 [updated 2023 May 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301497.
25. Tankeu AT, Van Winckel G, Elmers J, Jaccard E, Superti-Furga A, Wolf B, Tran C. Biotinidase deficiency: What have we learned in forty years? *Mol Genet Metab*. 2023;138(4):107560. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107560.
26. Saleem F, Soos MP. Biotin Deficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613531/.
27. Waldrop GL, Holden HM, St Maurice M. The enzymes of biotin dependent CO_2 metabolism: what structures reveal about their reaction mechanisms. *Protein Sci*. 2012;21(11):1597–1619. https://doi.org/10.1002/pro.2156.

28. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008;3(6):715–724. https://doi.org/10.1586/17446651.3.6.715.
29. Снарская ЕС, Гришина ВБ. Диффузная алопеция и метод ее комплексной коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(4):49–55. Режим доступа: https://med-click.ru/uploads/files/docs/diffuznaya-alopetsiya-i-metod-ee-kompleksnoy-korrektsii.pdf. Snarskaya ES, Grishina VB. Diffuse alopecia and a method for its complex correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(4):49–55. (In Russ.) Available at: https://med-click.ru/uploads/files/docs/diffuznaya-alopetsiya-i-metod-ee-kompleksnoy-korrektsii.pdf.
30. Whitehead CC, Bannister DW. Aspects of metabolism related to the occurrence of skin lesions in biotin-deficient chicks. *Br Poult Sci*. 1981;22(5):467–472. https://doi.org/10.1080/00071688108447911.
31. Grafe F, Wohlrab W, Neubert RH, Brandsch M. Transport of biotin in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2003;120(3):428–433. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12058.x.
32. Duchi S, Rebollo Torregrosa P, Hajuj A, Molho D, Shkoor R, Saada NA et al. The formulation and in vitro evaluation of WS Biotin, a novel encapsulated form of D-Biotin with improved water solubility for hair and skin treatment applications. *Int J Cosmet Sci*. 2024;46(1):119–129. https://doi.org/10.1111/ics.12914.
33. Frigg M, Schulze J, Volker L. Clinical study on the effect of biotin on skin conditions in dogs. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 1989;131(10):621–625. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2602924/.
34. Ogawa Y, Kinoshita M, Sato T, Shimada S, Kawamura T. Biotin Is Required for the Zinc Homeostasis in the Skin. *Nutrients*. 2019;11(4):919. https://doi.org/10.3390/nu11040919.
35. Misir R, Blair R. Effect of biotin supplementation of a barley-wheat diet on restoration of healthy feet, legs and skin of biotin deficient sows. *Res Vet Sci*. 1986;40(2):212–218. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3704339/.
36. Harms RH, Simpson CF. Biotin deficiency as a possible cause of swelling and ulceration of foot pads. *Poult Sci*. 1975;54(5):1711–1713. https://doi.org/10.3382/ps.0541711.
37. Demir B, Cicek D, Orhan C, Er B, Erten F, Tuzcu M et al. Effects of a Combination of Arginine Silicate Inositol Complex and a Novel Form of Biotin on Hair and Nail Growth in a Rodent Model. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(2):751–765. https://doi.org/10.1007/s12011-022-03176-9.
38. Hu XM, Li ZX, Zhang DY, Yang YC, Fu SA, Zhang ZQ et al. A systematic summary of survival and death signalling during the life of hair follicle stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):453. https://doi.org/10.1186/s13287-021-02527-y.
39. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A Review of the Use of Biotin for Hair Loss. *Skin Appendage Disord*. 2017;(3):166–169. https://doi.org/10.1159/000462981.
40. Mock DM, Dyken ME. Biotin catabolism is accelerated in adults receiving long-term therapy with anticonvulsants. *Neurology*. 1997;49(5):1444–1447. https://doi.org/10.1212/wnl.49.5.1444.
41. Said HM, Redha R, Nylander W. Biotin transport in the human intestine: inhibition by anticonvulsant drugs. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(1):127–131. https://doi.org/10.1093/ajcn/49.1.127.
42. Frigg M, Straub OC, Hartmann D. The bioavailability of supplemental biotin in cattle. *Int J Vitam Nutr Res*. 1993;63(2):122–128. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8407161/.
43. Sawamura H, Fukuwatari T, Shibata K. Effects of excess biotin administration on the growth and urinary excretion of water-soluble vitamins in young rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(12):2977–2984. https://doi.org/10.1271/bbb.70381.
44. Saint Paul LP, Debruyne D, Bernard D, Mock DM, Defer GL Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(3):327–344. https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1136288.
45. Zempleni J, Mock DM. Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(3):504–508. https://doi.org/10.1093/ajcn/69.3.504.
46. Zempleni J, Mock DM. Utilization of biotin in proliferating human lymphocytes. *J Nutr*. 2000;130(2):335S–337S. https://doi.org/10.1093/jn/130.2.335S.
47. Подколзин АА, Гуревич КГ. *Действие биологически активных веществ в малых дозах*. М.: КМК; 2002. 170 с.
48. Fiume MZ; Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of biotin. *Int J Toxicol*. 2001;20(4 Suppl):1–12. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11800048/.
49. Watanabe T. Morphological and biochemical effects of excessive amounts of biotin on embryonic development in mice. *Experientia*. 1996;52(2):149–154. https://doi.org/10.1007/BF01923361.
50. Sedel F, Papeix C, Bellanger A, Touitou V, Lebrun-Frenay C, Galanaud D et al High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(2):159–169. https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.01.005.
51. Samadi A, Ketabi Y, Firooz R, Firooz A. Efficacy of intramuscular injections of biotin and dexpanthenol in the treatment of diffuse hair loss: A randomized, double-blind controlled study comparing two brands. *Dermatol Ther*. 2022;35(9):e15695. https://doi.org/10.1111/dth.15695.
52. Khare S. Efficacy of Dr. SKS Hair Booster Serum in the Treatment of Female Pattern Alopecia in Patients With PCOS: An Open-Label, Non-randomized, Prospective Study. *Cureus*. 2023;15(9):e44941. https://doi.org/10.7759/cureus.44941.
53. Schulpis KH, Karikas GA, Tjamouranis J, Tsakiris S. Low serum biotinidase activity in children with valproic acid monotherapy. *Epilepsia*. 2001;42(10):1359–1362. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.47000.x.
54. Schulpis KH, Georgala S, Papakonstantinou ED, Michas T, Karikas GA. The effect of isotretinoin on biotinidase activity. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 1999;12(1-2):28–33. https://doi.org/10.1159/000029843.
55. Aksac SE, Bilgili SG, Yavuz GO, Yavuz IH, Aksac M, Karadag AS. Evaluation of biophysical skin parameters and hair changes in patients with acne vulgaris treated with isotretinoin, and the effect of biotin use on these parameters. *Int J Dermatol*. 2021;60(8):980–985. https://doi.org/10.1111/ijd.15485.
56. Lipner SR, Scher RK. Biotin for the treatment of nail disease: what is the evidence? *J Dermatolog Treat*. 2018;29(4):411–414. https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1395799.
57. Chiavetta A, Mazzurco S, Secolo MP, Tomarchio G, Milani M. Treatment of brittle nail with a hydroxypropyl chitosan-based lacquer, alone or in combination with oral biotin: A randomized, assessor-blinded trial. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13028. https://doi.org/10.1111/dth.13028.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Ю. Торшин, О.А. Громова**
Концепция и дизайн исследования – **И.Ю. Торшин, О.А. Громова**
Написание текста – **И.Ю. Торшин, О.А. Громова**
Сбор и обработка материала – **И.Ю. Торшин, О.А. Громова**
Обзор литературы – **О.А. Громова**
Анализ материала – **И.Ю. Торшин, О.А. Громова**
Статистическая обработка – **И.Ю. Торшин**
Редактирование – **И.Ю. Торшин, О.А. Громова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Ю. Торшин, О.А. Громова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova**
Study concept and design – **Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova**
Text development – **Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova**
Collection and processing of material – **Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova**
Literature review – **Olga A. Gromova**
Material analysis – **Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova**
Statistical processing – **Ivan Yu. Torshin**
Editing – **Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova**
Approval of the final version of the article – **Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova**

Информация об авторах:

Торшин Иван Юрьевич, к.ф-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com

Information about the authors:

Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Physcal. and Mathem.), Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia
Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; unesco.gromova@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-364

Оригинальная статья / Original article

Возрастные изменения волосяной луковицы и стержня волоса у женщин в теменной области

А.А. Баландин[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-3152-8380, balandinnauka@mail.ru
В.В. Юдина[1], https://orcid.org/0009-0007-6629-5541, yValensiya23@mail.ru
И.А. Баландина[1], https://orcid.org/0000-0002-4856-9066, balandina_ia@mail.ru
С.П. Патракова[2], https://orcid.org/0009-0008-7310-9556, PatrakovaSP@mail.ru
Н.М. Коровяковская[2], https://orcid.org/0009-0002-6602-1333, natalyaperm1975@gmail.ru

[1] Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

[2] Клиника «Сто процентов»; 614007, Россия, Пермь, ул. Революции, д. 5/1

Резюме

Введение. Медицинская трихология – это современное перспективное направление косметологии, занимающееся изучением кожи головы и волос как у здоровых людей, так и с различными заболеваниями. Однако при всем разнообразии разных научных публикаций существует крайне мало работ, посвященных исследованию морфологических изменений при нормальном физиологическом старении человека.

Цель. Выявить динамику морфологических изменений волосяной луковицы и стержня волоса у женщин в теменной области к пожилому возрасту.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты микроскопического исследования 80 женщин, выборку составили условно здоровые женщины. Их разделили на три группы в зависимости от возраста. В первую группу вошли 27 женщин первого периода зрелого возраста (26,9 ± 0,70 года), во вторую – 30 женщин второго периода зрелого возраста (47,1 ± 1,20 года), в третью – 23 женщин старческого возраста (62,1 ± 1,09 года). Забор волос производился в теменной области головы методом вычесывания уже выпавших волос (не выдергивания из кожи!). Измеряли ширину волосяной луковицы и стержня волоса. Рассчитывали процентное соотношение луковиц, содержащих внутреннее корневое влагалище, к общему количеству луковиц.

Результаты и обсуждение. С возрастом у женщин в теменной области отмечается снижение количества волосяных луковиц с внутренним корневым влагалищем ($p < 0,01$) наряду с тенденцией к уменьшению ширины волосяного фолликула и стержня волоса ($p > 0,05$).

Заключение. Результаты данного исследования дополняют имеющиеся в научной литературе сведения о возрастных изменениях, происходящих в луковице и стержне волоса, у женщин к пожилому возрасту. Полученные данные будут полезны врачам-трихологам в медицинской практике для создания клинических рекомендаций к ранней профилактике возрастной алопеции.

Ключевые слова: волосяная луковица, стержень волоса, трихология, морфометрия, волосяной покров

Для цитирования: Баландин АА, Юдина ВВ, Баландина ИА, Патракова СП, Коровяковская НМ. Возрастные изменения волосяной луковицы и стержня волоса у женщин в теменной области. *Медицинский совет*. 2024;18(14):146–151. https://doi.org/10.21518/ms2024-364.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Age-related changes in the hair follicle and hair shaft in women in the parietal region

Anatolii A. Balandin[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-3152-8380, balandinnauka@mail.ru
Valensia V. Yudina[1], https://orcid.org/0009-0007-6629-5541, yValensiya23@mail.ru
Irina A. Balandina[1], https://orcid.org/0000-0002-4856-9066, balandina_ia@mail.ru
Svetlana P. Patrakova[2], https://orcid.org/0009-0008-7310-9556, PatrakovaSP@mail.ru
Nataliya M. Korovyakovskaya[2], https://orcid.org/0009-0002-6602-1333, natalyaperm1975@gmail.ru

[1] Perm State Medical University named after Acad. E.A. Wagner; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

[2] Clinic “Sto Protsentov”; 5/1, Revolutsii St., Perm, 614007, Russia

Abstract

Introduction. Medical trichology is a promising and modern direction of cosmetology, engaged in the study of the scalp and hair, both in the state of health and various diseases. However, with all the variety of various scientific publications, there are very few works devoted to the study of morphological changes in normal physiological aging of a person.

Aim. To reveal the dynamics of morphological changes in the hair bulb and hair shaft in women in the parietal region to elderly age.

Materials and methods. The work is based on the results of microscopic examination of 80 women, the study sample consisted of conditionally healthy individuals. The examined women were divided into three groups depending on their age. The first group included 27 women of the first period of mature age (26.9 ± 0.70 years). The second group consisted of 30 women of the

© Баландин АА, Юдина ВВ, Баландина ИА, Патракова СП, Коровяковская НМ, 2024

second period of mature age (47.1 ± 1.20 years). The third group was formed by 23 women of old age (62.1 ± 1.09 years). Hair sampling was performed in the parietal region of the head by combing out the hair that had already fallen out (without pulling it out of the skin!). The width of the hair bulb and hair shaft were measured. The percentage of bulbs containing an internal root sheath to the total number of bulbs was calculated.
Results and discussion. With age, a decrease in the number of hair follicles with internal root sheath ($p < 0.01$) along with a tendency to decrease the width of the hair follicle and hair shaft ($p > 0.05$) was noted in women in the parietal region.
Conclusions. The results of this study add to the information available in the scientific literature about age-related changes occurring in the hair bulb and hair shaft in women by old age. The data obtained will be useful for trichologists in medical practice to create clinical recommendations for the early prevention of age-related alopecia areata.

Keywords: hair follicle, hair shaft, trichology, morphometry, hair coat

For citation: Balandin AA, Yudina VV, Balandina IA, Patrakova SP, Korovyakovskaya NM. Age-related changes in the hair follicle and hair shaft in women in the parietal region. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):146–151. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-364.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Косметология – крайне интересная медицинская сфера, имеющая свою историю. Зарождение косметологии происходило на базе дерматовенерологии, а ее формирование в отдельную специальность лишь завершило многолетний этап развития направления. На территории России первые специалисты в области дерматологии и венерологии появились уже в середине XIX в. [1]. Более того, если углубиться в мировую историю, то можно отметить, что косметология – это далеко не юное направление, так как еще в давние времена активно использовались различные природные средства, а также пилинги различными растительными экстрактами как физиопроцедура для улучшения микроциркуляции и омолаживания кожи лица и тела [2]. Однако со стремительно развивающимся технологическим прогрессом в медицине настоящее становление косметологии как науки приходится на 1960-е гг., когда потребности населения планеты в эстетической красоте и пролонгировании молодости возросли, а институты красоты стали брендом. Более того, начали формироваться целые алгоритмы для стандартизации критериев качества кожи с целью более эффективной диагностики и лечения [2, 3]. Выглядеть как можно дольше молодым и оставаться привлекательным для лиц противоположного пола даже по достижении почтенного возраста становится нормальным, а самое главное – выполнимым желанием.

Медицинская трихология – это современное перспективное направление косметологии, занимающееся изучением кожи головы и волос как у здоровых людей, так и с различными заболеваниями. Она разрабатывает новые клинические подходы к сохранению волос, а также способы профилактики их потери [4, 5]. Более того, медицинская трихология идет в ногу со временем, решая также социально значимые проблемы. Как пример, борьба с облысением после перенесенной COVID-19-инфекции [6, 7]. Или не менее социально острая проблема – выпадение волос, вызванное химиотерапией [8, 9]. Эту проблему нельзя игнорировать, так как только в 2021 г. на территории лишь одной Российской Федерации среди множества стран Европы, по данным статистики, практически 4 млн чел. состояло на учете в учреждениях онкологического профиля, а метод химиотерапевтического лечения таких пациентов в настоящий момент является основополагающим [10, 11]. И трихология занимается этим вызовом времени.

Однако при всем разнообразии различных научных публикаций крайне мало работ, посвященных исследованию морфологических изменений волос при нормальном физиологическом старении человека. Такое белое пятно, на наш взгляд, кажется неправильным и даже странным, так как в последние годы в условиях персонифицированной медицины появилось целое направление морфологических работ, изучающих изменения тех или иных макро- и микроанатомических показателей органов и тканей в зависимости от возраста, индекса массы тела или пола обследуемого для более качественной диагностики и профилактики возможных заболеваний [12–17]. Это подтолкнуло нас к изучению проявлений возрастных изменений луковицы волоса и его стержня для понимания картины старения и дальнейшей профилактики этого состояния.

Цель исследования – выявить динамику морфологических изменений волосяной луковицы и стержня волоса у женщин в теменной области к пожилому возрасту.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты микроскопического исследования 80 женщин, проходивших обследование в медицинском центре по лечению волос и кожи «Сто процентов» (Пермь) в период с 2022 по 2023 г. Все пациентки дали согласие на исследование, имеется разрешение локального этического комитета от 22.11.2021 г. Обследуемых женщин разделили на три группы в зависимости от возраста (первый и второй период зрелого возраста и пациентки пожилого возраста, согласно классификации возраста (Москва, 1965 г.)). В первую группу вошли 27 женщин первого периода зрелого возраста (26,9 ± 0,70 года). Вторую группу составили 30 женщин второго периода зрелого возраста (47,1 ± 1,20 года). Третья группа сформирована из 23 женщин пожилого возраста (62,1 ± 1,09 года). Забор волос производился в теменной области головы методом вычесывания уже выпавших волос (не выдергивания из кожи!). Выборку данного исследования составили условно здоровые лица. Обследуемые не имели в анамнезе сахарного диабета,

железодефицитной анемии, каких-либо нарушений эндокринной системы (гипо-/гипертиреоз и т. д.), т. е. состояний, вызывающих алопецию какого-либо генеза [18–21].

Измеряли ширину волосяной луковицы и стержня волоса. Ширина волосяной луковицы определялась как линия, перпендикулярная стержню волоса, соединяющая ее самые удаленные точки. Для измерения ширины стержня волоса необходимо было измерить высоту луковицы, которая определялась как линия от наиболее выступающей точки корня волоса до перпендикулярной линии, соединяющей наиболее узкую часть луковицы. Ширину стержня волоса измеряли на расстоянии, равном высоте луковицы от ее наиболее узкой части. Она определялась как линия, параллельная ширине волосяной луковицы, соединяющая противоположные точки стержня волоса (*рис. 1*). Также рассчитывали процентное соотношение луковиц, содержащих внутреннее корневое влагалище (*рис. 2*, *3*) от 10 забранных волос.

Количественный анализ исследуемых образцов проводили с использованием программного пакета HairXPPRO и программы Bandicam. Захват изображений обеспечивали использованием цифровой камеры для микроскопа CAM V200 (Vision, Австрия).

Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel 2014. Результаты представили в виде значений средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m), медианы, вариационного коэффициента. Для проверки на нормальность распределения вариационных рядов использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Параметрический t-критерий Стьюдента использовали для проверки равенства средних значений в двух выборках. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В *табл. 1* отражены показатели ширины волосяной луковицы в сравниваемых группах. При сравнении показателей видна тенденция к уменьшению ширины волосяной луковицы от первого периода зрелого возраста к периоду пожилого возраста ($t = 1,07$, $p > 0,05$). В *табл. 2* отражены показатели ширины стержня волоса в сравниваемых группах. При сравнении показателей ширины стержня волоса между первым зрелым возрастом аналогичным образом выявлена тенденция к его уменьшению к пожилому возрасту ($t = 0,57$, $p > 0,05$). В *табл. 3* отражено соотношение волосяных луковиц, содержащих внутреннее корневое влагалище, к луковицам без внутреннего корневого влагалища. Исследование выявило значимое снижение процентного соотношения луковиц, содержащих внутреннее корневое влагалище, к пожилому возрасту ($t = 7,75$, $p < 0,01$).

Полученные результаты возможно объяснить многими факторами, которые происходят в первую очередь в тканях кожи при физиологическом старении и влияют на уменьшение анатомических размеров волос. Прежде всего это связано с уменьшением дермальных фибробластов, что подтверждается в ряде научных работ. Было показано, что общее количество этих клеток в старшей

Рисунок 1. Пример измерения ширины луковицы и стержня
Figure 1. An example of width measurement for the bulb and shaft

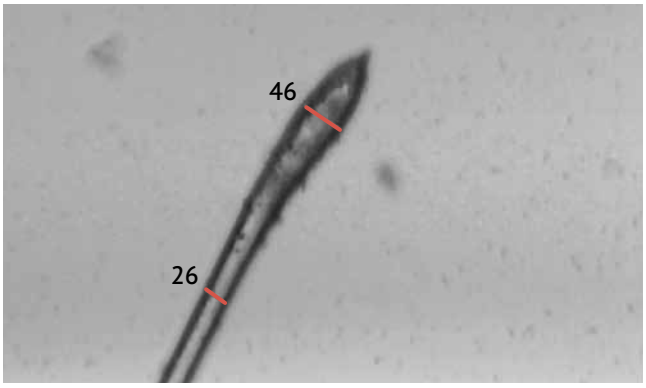


Рисунок 2. Пример волосяной луковицы с внутренним корневым влагалищем
Figure 2. An example of a hair bulb with an inner root sheath (IRS)

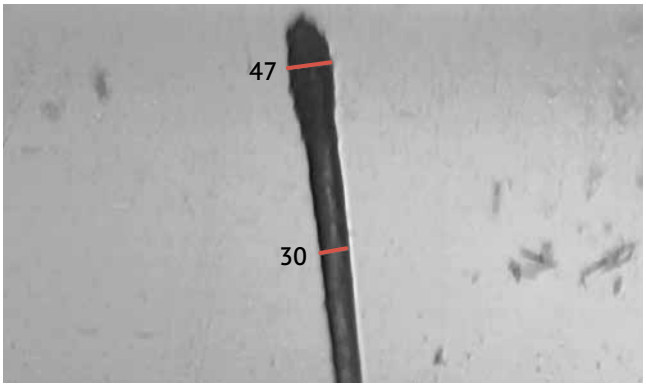
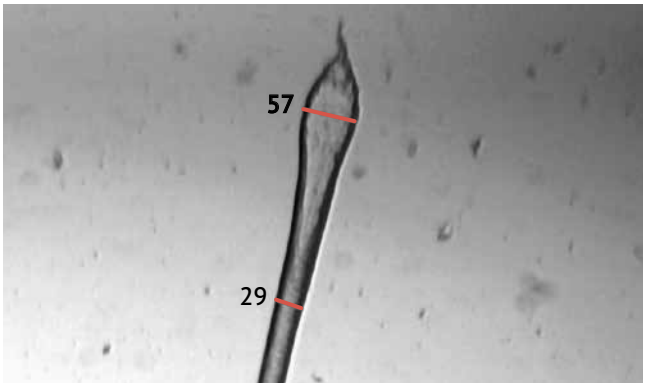


Рисунок 3. Пример волосяной луковицы без внутреннего корневого влагалища
Figure 3. An example of a hair bulb without an inner root sheath (IRS)



возрастной группе снижается в среднем на 35%, что крайне важно, так как кожа в прямом смысле использует их как стропила. Дермальные фибробласты формируют соединительнотканную основу для обновления компонентов внеклеточного матрикса, поддерживая оптимальный гомеостаз для различных популяций клеток кожи [22, 23]. Как следствие, дерма с оскудненной популяцией фибробластов подвергается микро- и макроструктурным изменениям [23]. Что касается волосяных луковиц, то они, подобно остальным клеткам кожи, проходят различные

Таблица 1. Ширина волосяной луковицы в сравниваемых группах, мкм (n = 80)
Table 1. Hair follicle width in the compared groups, μm (n = 80)

Возрастная группа	M ± m	Max	Min	σ	C_{var}	Me
Первый период зрелого возраста (n = 27)	75,4 ± 2,78	101,0	55,0	14,42	2,76	69,0
Второй период зрелого возраста (n = 30)	75,6 ± 2,04	98,0	59,0	11,15	1,64	72,0
Пожилой возраст (n = 23)	71,3 ± 2,65	87,0	48,0	12,70	2,26	72,0

Таблица 2. Ширина стержня волоса в сравниваемых группах, мкм (n = 80)
Table 2. Hair shaft width in the compared groups, μm (n = 80)

Возрастная группа	M ± m	Max	Min	σ	C_{var}	Me
Первый период зрелого возраста (n = 27)	32,8 ± 1,11	43,0	25,0	5,75	1,01	31,0
Второй период зрелого возраста (n = 30)	31,8 ± 1,17	42,0	22,0	6,16	1,16	33,0
Пожилой возраст (n = 23)	30,9 ± 1,06	40,0	26,0	4,50	0,61	34,0

Таблица 3. Процентное соотношение луковиц, содержащих внутреннее корневое влагалище, % (n = 80)
Table 3. Percentage of bulbs containing an internal root sheath, % (n = 80)

Возрастная группа	M ± m	Max	Min	σ	C_{var}	Me
Первый период зрелого возраста (n = 27)	75,9 ± 2,36	100,0	60,0	12,25	1,98	70,0
Второй период зрелого возраста (n = 30)	65,3 ± 2,39	90,0	40,0	13,10	2,63	60,0
Пожилой возраст (n = 23)	49,1 ± 2,53	70,0	30,0	12,13	2,99	50,0

циклы развития, регенерации и дегенерации. Обитающие в волосяных фолликулах стволовые клетки являются основоположниками в поддержании гомеостаза тканей при росте волоса. Последние исследования в области старения волосяных луковиц и выпадения волос у лиц пожилого возраста выявили, что снижение активности стволовых клеток волосяных фолликулов (HFSC) по мере старения уменьшает способность их регенерации [24, 25].

Также интересен еще один важный фактор, влияющий на старение волосяных луковиц, – особенности кровоснабжения дермы и устройство микроциркуляторного русла в тканях кожи. Как подмечено исследователями, кожа – это крайне неоднородный по своей гистоархитектонике орган. Региональные различия в ее структуре и функции непомерно велики. Процессы старения лишь усиливают эту внутритканную гетерогенность с течением времени [26]. Важно понимать, что правильное функционирование кровеносных сосудов и лимфатических путей кожи происходит в очень разной физико-механической и биохимической среде. По этой причине эволюционно сформировались анатомо-физиологические механизмы адаптации сосудов микроциркуляторного русла к этой разнородности. Во-первых, система кожной микроциркуляции организована в виде двух параллельных сплетений с капиллярными петлями, которые отходят перпендикулярно от поверхностного сплетения. Во-вторых, механизмы физиологической регуляции кожной микроциркуляции разнообразны и включают специфическую симпатическую активацию, эндотелий-зависимую вазомоцию и миогенную ауторегуляцию. В пожилом возрасте наблюдается общая тенденция к атрофии, особенно верхних слоев дермы, так как в стареющей коже одновременно происходят разбалансировка биохимического гомеостаза из-за снижения кровотока в микроциркуляторном русле и ухудшение нервной регуляции на различные воздействия извне [26, 27].

Также в последние годы появились достаточно интересные работы, освещающие влияние жировой ткани на возрастные изменения в кожном покрове человека. Благодаря этим исследованиям жировая ткань дермы превратилась из малозначительной структуры в важный регулятор физиологических процессов в коже. Она участвует в процессах фиброза, в результате чего формируется та самая сильная неоднородность структур кожи, негативно влияющая на качественное кровоснабжение и ауторегуляцию. Кроме того, этот процесс может приводить к потере должного объема кожи, включающего как суммарный объем дермы, так и жировую ткань, что дополнительно изменяет структуру кожи, негативно влияя в том числе на волосяные луковицы в ней [28–30].

Подводя итог данного исследования, следует отметить, что, на наш взгляд, тенденция к прогрессированию уменьшения линейных размеров как луковицы волоса, так и его стержня, а также появление волосяных луковиц без внутреннего корневого влагалища отмечается так или иначе у всех женщин, начиная уже со второго периода зрелого возраста, и зависит от совокупности морфофункциональных возрастных факторов, происходящих в тканях кожи. Многие из них не поддаются коррекции, но среди прочих есть те, с которыми работать возможно и даже нужно. К сожалению, вопрос ранней профилактики возрастной алопеции малоизучен и требует проведения дополнительных персонифицированных исследований с учетом возрастных особенностей женщин и на достаточном материале.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С возрастом у женщин в теменной области отмечается снижение количества волосяных луковиц с внутренним корневым влагалищем ($p < 0,01$) наряду с тенденцией к уменьшению ширины волосяного фолликула и стержня волоса ($p > 0,05$). Результаты данного исследования дополняют имеющиеся в научной литературе сведения о возрастных изменениях, происходящих в луковице и стержне волоса, у женщин к пожилому возрасту. Полученные данные будут полезны врачам-трихологам в медицинской практике для создания клинических рекомендаций к ранней профилактике возрастной алопеции.

Поступила / Received 17.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2024
Принята в печать / Accepted 25.08.2024

Список литературы / References

1. Мартынов АА, Власова АВ. Зарождение и развитие российской косметологии. *История медицины.* 2019;6(3):230–240. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/mflrfs.
   Martynov AA, Vlasova AV. The Origin and Development of Russian Cosmetology. *History of Medicine.* 2019;6(3):169–175. Available at: https://historymedjournal.com/uploads/paper/feead71eccf05f763237b154238614cc.pdf.
2. Blanco-Dávila F. Beauty and the body: the origins of cosmetics. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(3):1196–1204. https://doi.org/10.1097/00006534-200003000-00058.
3. Goldie K, Kerscher M, Fabi SG, Hirano C, Landau M, Lim TS et al. Skin Quality – A Holistic 360° View: Consensus Results. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:643–654. https://doi.org/10.2147/ccid.s309374.
4. Trüeb RM, Rezende HD, Dias MFRG, Uribe NC. Trichology and Trichiatry; Etymological and Terminological Considerations. *Int J Trichology.* 2022;14(4):117–119. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_104_21.
5. Trüeb RM, Dutra H, Dias MFRG. Autistic-Undisciplined Thinking in the Practice of Medical Trichology. *Int J Trichology.* 2019;11(1):1–7. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_79_18.
6. Смирнова ИО, Медецкая ОМ, Петунова ЯГ, Пташникова ПД, Шин НВ, Желонкина АО и др. Связь выпадения волос и коронавирусной инфекции COVID-19 – факты и гипотезы. *Медицинский совет.* 2023;(2):98–104. https://doi.org/10.21518/ms2023-020.
   Smirnova IO, Medetskaya OM, Petunova YaG, Ptashnikova PD, Shin NV, Zhelonkina AO et al. The association of hair loss and coronavirus infection COVID-19 – facts and hypotheses. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;(2):98–104. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-020.
7. Сакания ЛР, Мельниченко ОО, Корсунская ИМ. Потеря волос на фоне новой коронавирусной инфекции: подходы к лечению. *Медицинский совет.* 2021;(8):77–80. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-77-80.
   Sakania LR, Melnichenko OO, Korsunskaya IM. Hair loss due to a new coronavirus infection: treatment approaches. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(8):77–80. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-77-80.
8. Trüeb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Therapy Lett.* 2010;15(7):5–7. Available at: https://www.skintherapyletter.com/alopecia/chemotherapy-induced/.
9. Amarillo D, de Boni D, Cuello M. Chemotherapy, Alopecia, and Scalp Cooling Systems. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(3):278–283. https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.09.003.
10. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.
11. Фавье Н, Гине А, Нажельсен М, Секкальди Б, Пужад-Лорен Э, ЛеФолл К и др. Побочные эффекты и качество жизни пациентов при химиотерапии: оценка влияния остеопатической коррекции (многоцентровое рандомизированное клиническое исследование). *Российский остеопатический журнал.* 2019;(3-4):174–185. https://doi.org/10.32885/2220-0975-2019-3-4-174-185.
    Favier N, Guinet AG, Nageleisen M, Ceccaldi B, Pujade-Lauraine E, LeFoll Ch et al. Secondary effects and quality of life with chemotherapy: assessing the impact of an osteopathic treatment (multicentric randomized clinical trial). *Russian Osteopathic Journal.* 2019;(3-4):174–185. (In Russ.) https://doi.org/10.32885/2220-0975-2019-3-4-174-185.
12. Баландин АА, Железнов ЛМ, Баландина ИА. Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(2):101–105. https://doi.org/10.18699/SSMJ20210214.
    Balandin AA, Zheleznov LM, Balandina IA. Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(2):101–105. (In Russ.) https://doi.org/10.18699/SSMJ20210214.
13. Барышников ИА. Анатомо-метрические параметры и топография предстательной железы у мужчин зрелого возраста по данным магнитно-резонансной томографии. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал).* 2018;2(4):3–10. https://doi.org/10.17116/operhirurg201820413.
    Baryshnikov IA. Anatomometric parameters and topography of the prostate in mature men according to magnetic resonance imaging findings. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2018;2(4):3–10. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/operhirurg201820413.
14. Клочкова СВ, Девонаев ОТ, Алексеева НТ, Никитюк ДБ. Макро-микроскопическая анатомия лимфоидных узелков мочевыводящих органов у людей разного возраста. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2022;11(1):44–48. https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-1-44-48.
    Klochkova SV, Devonaev OT, Alexeeva NT, Nikityuk DB. Macro-microscopic anatomy of the lymphoid nodules of the urinary organs in people of different age. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2022;11(1):44–48. (In Russ.) https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-1-44-48.
15. Мартиросян ЛП, Баландина ИА. Толщина желудочков и межжелудочковой перегородки у мужчин с избыточной массой тела по данным эхокардиографии. *Медицинский совет.* 2021;(14):158–162. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-158-162.
    Martirosyan LP, Balandina IA. The thickness of the ventricles and interventricular septum in males with overweight according to echocardiography. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(14):158–162. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-158-162.
16. Balandina IA, Balandin AA, Balandin VA, Zheleznov LM. Regularities of organometric characteristics of cerebellum in young and old age. *Journal of Global Pharma Technology.* 2017;9(3):49–53. Available at: http://www.jgpt.co.in/index.php/jgpt/article/view/124.
17. Arda KN, Akay S. The Relationship between Corpus Callosum Morphometric Measurements and Age/Gender Characteristics: A Comprehensive MR Imaging Study. *J Clin Imaging Sci.* 2019;9:33. https://doi.org/10.25259/JCIS-13-2019.
18. Болотная ЛА, Сариан ЕИ. Болезни волос. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини.* 2017;(1):31–38. Режим доступа: https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/169560.
    Bolotnaya LA, Sarian EI. Hair diseases. *East European Journal of Internal and Family Medicine.* 2017;(1):31–38. (In Russ.) Available at: https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/169560.
19. Naik PP, Farrukh SN. Association between alopecia areata and thyroid dysfunction. *Postgrad Med.* 2021;133(8):895–898. https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1974689.
20. Safer JD. Thyroid hormone action on skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(5):388–393. https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328357b45e.
21. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5):824–844. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.11.1104.
22. Зорин ВЛ, Зорина АИ, Петракова ОС, Черкасов ВР. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи. *Гены и клетки.* 2009;4(4):26–40. https://doi.org/10.23868/gc121420.
    Zorin VL, Zorina AI, Petrakova OS, Cherkasov VR. Dermal fibroblasts for skin defects therapy. *Genes & Cells.* 2009;4(4):26–40. (In Russ.) https://doi.org/10.23868/gc121420.
23. Zorina A, Zorin V, Kudlay D, Kopnin P. Age-Related Changes in the Fibroblastic Differon of the Dermis: Role in Skin Aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6135. https://doi.org/10.3390/ijms23116135.
24. Jang H, Jo Y, Lee JH, Choi S. Aging of hair follicle stem cells and their niches. *BMB Rep.* 2023;56(1):2–9. https://doi.org/10.5483/BMBRep.2022-0183.
25. Li KN, Tumbar T. Hair follicle stem cells as a skin-organizing signaling center during adult homeostasis. *EMBO J.* 2021;40(11):e107135. https://doi.org/10.15252/embj.2020107135.
26. Ryan T. The ageing of the blood supply and the lymphatic drainage of the skin. *Micron.* 2004;35(3):161–171. https://doi.org/10.1016/j.micron.2003.11.010.
27. Cracowski JL, Roustit M. Human Skin Microcirculation. *Compr Physiol.* 2020;10(3):1105–1154. https://doi.org/10.1002/cphy.c190008.
28. Kruglikov IL, Scherer PE. Skin aging: are adipocytes the next target? *Aging (Albany NY).* 2016;8(7):1457–1469. https://doi.org/10.18632/aging.100999.
29. Shook BA, Wasko RR, Mano O, Rutenberg-Schoenberg M, Rudolph MC, Zirak B et al. Dermal Adipocyte Lipolysis and Myofibroblast Conversion Are Required for Efficient Skin Repair. *Cell Stem Cell.* 2020;26(6):880–895.e6. https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.03.013.
30. Fürstenberger G, Epp N, Eckl KM, Hennies HC, Jørgensen C, Hallenborg P et al. Role of epidermis-type lipoxygenases for skin barrier function and adipocyte differentiation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007;82(1-4):128–134. https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2006.05.006.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.А. Баландин, В.В. Юдина**
Концепция и дизайн исследования – **А.А. Баландин, В.В. Юдина, И.А. Баландина**
Написание текста – **А.А. Баландин, В.В. Юдина, И.А. Баландина**
Сбор и обработка материала – **С.П. Патракова, Н.М. Коровяковская, В.В. Юдина**

Обзор литературы – **А.А. Баландин, В.В. Юдина, С.П. Патракова**
Анализ материала – **А.А. Баландин, В.В. Юдина, И.А. Баландина, С.П. Патракова**
Статистическая обработка – **А.А. Баландин, В.В. Юдина**
Редактирование – **И.А. Баландина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.А. Баландина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anatolii A. Balandin, Valensia V. Yudina**
Study concept and design – **Anatolii A. Balandin, Valensia V. Yudina, Irina A. Balandina**
Text development – **Anatolii A. Balandin, Valensia V. Yudina, Irina A. Balandina**
Collection and processing of material – **Svetlana P. Patrakova, Nataliya M. Korovyakovskaya, Valensia V. Yudina**
Literature review – **Anatolii A. Balandin, Valensia V. Yudina, Svetlana P. Patrakova**
Material analysis – **Anatolii A. Balandin, Valensia V. Yudina, Irina A. Balandina, Svetlana P. Patrakova**
Statistical processing – **Anatolii A. Balandin, Valensia V. Yudina**
Editing – **Irina A. Balandina**
Approval of the final version of the article – **Irina A. Balandina**

Информация об авторах:

Баландин Анатолий Александрович, к.м.н., доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; balandinnauka@mail.ru
Юдина Валенсия Васильевна, аспирант кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; yvalensiya23@mail.ru
Баландина Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; balandina_ia@mail.ru
Патракова Светлана Павловна, врач-трихолог, Клиника «Сто процентов»; 614007, Россия, Пермь, ул. Революции, д. 5/1; PatrakovaSP@mail.ru
Коровяковская Наталия Михайловна, врач-трихолог, Клиника «Сто процентов»; 614007, Россия, Пермь, ул. Революции, д. 5/1; natalyaperm1975@gmail.ru

Information about authors:

Anatolii A. Balandin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical University named after Acad. E.A. Wagner; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; balandinnauka@mail.ru
Valensia V. Yudina, Postgraduate Student, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical University named after Acad. E.A. Wagner; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; yvalensiya23@mail.ru
Irina A. Balandina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical University named after Acad. E.A. Wagner; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; balandina_ia@mail.ru
Svetlana P. Patrakova, Trichologist, Clinic "Sto Protsentov"; 5/1, Revolutsii St., Perm, 614007, Russia; PatrakovaSP@mail.ru
Nataliya M. Korovyakovskaya, Trichologist, Clinic "Sto Protsentov"; 5/1, Revolutsii St., Perm, 614007, Russia; natalyaperm1975@gmail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-275

Клинический случай / Clinical case

Аллергический контактный дерматит в сфере бьюти-услуг

Ю.С. Ковалева✉, https://orcid.org//0000-0001-9459-5698, julia_jsk@mail.ru
М.В. Оробей, https://orcid.org/0000-0003-0665-709X, orobei77@mail.ru
Н.К. Зяблицкая, https://orcid.org/0000-0002-1774-0334, oceann7@yandex.ru
Р.Е. Гольцов, https://orcid.org/0009-0004-3396-732X, roma03-94@mail.ru
Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Резюме
Аллергический контактный дерматит в сфере индустрии красоты является распространенной и растущей проблемой в дерматологии, что связано как с ежегодным повышением популярности существующих бьюти-услуг, так и появлением новых модных тенденций. Косметические продукты в парикмахерском деле, средствах для маникюра, перманентного макияжа, наращивания ресниц, татуажа и пирсинга содержат целый ряд сильнодействующих гаптенов, при сенсибилизации к которым развивается классическая реакция гиперчувствительности замедленного типа. Развитие контактной аллергии актуально не только для потребителей этих услуг, но и для самих парикмахеров и мастеров салонов красоты, а работа в контакте с водой и другими раздражителями определяют частое сочетание с раздражительным контактным дерматитом. Так, парикмахеры занимают первое место в статистике заболеваемости профессиональным контактным дерматитом, связанным с аллергенами и гаптенами в красках для волос, продуктах для обесцвечивания, завивке или выпрямлении волос, а у мастеров маникюра в 65% случаев аллергический контактный дерматит на акрилаты развивается уже в течение первого года работы. Основой лечения аллергического контактного дерматита является наружная терапия с использованием топических глюкокортикостероидов. В статье содержатся отечественные и зарубежные литературные данные о наиболее частых аллергенах в продуктах, используемых в парикмахерском деле, перманентном татуаже, наращивании ресниц, маникюре и пирсинге, о распространенности и особенностях аллергического контактного дерматита в этих областях индустрии красоты и собственные клинические наблюдения эффективности лечения аллергического контактного дерматита с использованием крема Комфодерм К (метилпреднизолона ацепонат с керамидами в основе).

Ключевые слова: аллергический контактный дерматит, краска для волос, перманентный макияж, наращивание ресниц, маникюр, пирсинг, топические глюкокортикостероиды

Для цитирования: Ковалева ЮС, Оробей МВ, Зяблицкая НК, Гольцов РЕ. Аллергический контактный дерматит в сфере бьюти-услуг. *Медицинский совет*. 2024;18(14):152–162. https://doi.org/10.21518/ms2024-275.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Allergic contact dermatitis in the beauty industry

Julia S. Kovaleva✉, https://orcid.org/0000-0002-4401-3722, julia_jsk@mail.ru
Mariia V. Orobei, https://orcid.org/0000-0003-0665-709X, orobei77@mail.ru
Nadezhda K. Zyablitskaya, https://orcid.org/0000-0002-1774-0334, oceann7@yandex.ru
Roman E. Goltsov, https://orcid.org/0009-0004-3396-732X, roma03-94@mail.ru
Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

Abstract
Allergic contact dermatitis in the beauty industry is a common and growing problem in dermatology, due to both the annual increase in the popularity of existing beauty services and the emergence of new fashion trends. Cosmetic products in hairdressing, manicure, permanent makeup, eyelash extensions, tattooing and piercing contain a number of potent haptens, sensitization to which results in a classic delayed-type hypersensitivity reaction. The development of contact allergic reactions is important not only for consumers of these services, but also for hairdressers and beauty salon technicians themselves. Thus, hairdressers take first place in the incidence statistics of occupational contact dermatitis associated with allergens and haptens in hair dyes, products for bleaching, curling or straightening hair. In 65% of cases, allergic contact dermatitis to acrylates develops among manicurists within the first years of work. The basis of treatment for allergic contact dermatitis is external therapy using topical glucocorticosteroids. The article contains Russian and foreign literature data about the most common allergens in products used in hairdressing, permanent tattooing, eyelash extensions, manicure and piercing, on the prevalence and characteristics of allergic contact dermatitis in these areas of the beauty industry and our own clinical observations of the effectiveness of treatment of allergic contact dermatitis using Comfoderm K cream (methylprednisolone aceponate with ceramides in the base).

Keywords: allergic contact dermatitis, hair dye, permanent makeup, eyelash extensions, manicure, piercing, topical glucocorticosteroids

For citation: Kovaleva JuS, Orobei MV, Zyablitskaya NK, Goltsov RE. Allergic contact dermatitis in the beauty industry. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):152–162. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-275.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Ковалева ЮС, Оробей МВ, Зяблицкая НК, Гольцов РЕ, 2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в России, как и во всем мире, активно используется и расширяется сфера индустрии красоты: парикмахерские услуги, студии маникюра, перманентного макияжа и татуажа, открываются сетевые салоны красоты, появляются новые бьюти-услуги. В аналитическом отчете исследовательской компании NeoAnalytics на тему «Российский рынок парикмахерских и салонов красоты: итоги 2021 г., прогноз до 2025 г.» указывается, что в 2021 г. объем российского рынка парикмахерских и салонов красоты составил более 150 млрд рублей и увеличился на 46,9% по сравнению с предыдущими годами. Аналитики указывают, что 45% населения России посещают салоны красоты на регулярной основе [1].

Контактный дерматит, вызванный косметическими продуктами, является распространенной проблемой, существенно влияющей на качество жизни пациентов. На это заболевание приходится от 2 до 4% всех посещений дерматолога, и примерно 60% случаев имеют аллергическую природу [2]. Косметические средства содержат в своем составе разнообразные химические вещества, которые могут быть как аллергенами, так и гаптенами – неполными антигенами (соединяясь с белками кожи, гаптены приобретают свойства аллергенов). Аллергический контактный дерматит (АКД) – это классическая реакция гиперчувствительности IV типа, включающая фазы сенсибилизации и возбуждения. При первом контакте с кожей (фаза сенсибилизации) аллерген захватывается антигенпрезентирующими клетками – эпидермальными клетками Лангенгарса, которые мигрируют в региональные лимфатические узлы. В лимфоузлах происходит представление аллергена CD4+ лимфоцитам и запускается пролиферация эффекторных Т-клеток воспаления и клеток памяти. При повторном контакте (фаза возбуждения) АПК активируют клетки памяти, цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги, которые выделяют медиаторы, вызывающие развитие аллергического воспаления в коже. Основными цитокинами при АКД являются лимфокины, продуцируемые Th1-лимфоцитами (ИФН-γ, ИЛ, ФНО-α и -β, ГМ-КСФ), провоспалительные цитокины, выделяемые макрофагами (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-2), и хемокины [3, 4].

Наружная терапия с использованием топических глюкокортикостероидов (ТГКС) является обязательной и важной частью лечения АКД. ТГКС действуют на множество иммунных клеток, включая Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки, препятствуя процессингу антигена и подавляя высвобождение провоспалительных белков (циклооксигеназы-2, фосфолипазы А и др.) и медиаторов воспаления, таких как цитокины (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-13 и др.). Правильное и своевременное назначение ТГКС способствует достижению положительной динамики при минимальных побочных эффектах и зависит от трех основных принципов: достаточной активности препарата, дозировки и правильного применения [5].

ПАРИКМАХЕРСКИЕ УСЛУГИ

Востребованными среди населения являются парикмахерские услуги, такие как стрижка и укладка, завивка или выпрямление, а также окрашивание или обесцвечивание волос и др. Поскольку продукты для волос содержат целый ряд сильнодействующих гаптенов, развитие АКД как у потребителей парикмахерских услуг, так и у самих парикмахеров является очень частой проблемой, а воздействие раздражающих факторов и работа в контакте с водой определяют его частое сочетание с ирритантным/раздражительным контактным дерматитом (ИКД), т. е. воспалением кожи, не связанным с активацией адаптивной иммунной системы. Согласно опубликованным в 2022 г. исследованиям, парикмахеры занимают первое место в статистике заболеваемости профессиональным контактным дерматитом, почти исключительно протекающим в виде экземы рук, за ними следуют медицинские сестры и рабочие, контактирующие с металлами [6].

Эти данные согласуются с результатами недавнего систематического обзора и метаанализа, согласно которому совокупная распространенность экземы рук у мастеров-парикмахеров в течение жизни составила 38,2% (95% доверительный интервал (ДИ) 32,6–43,8%) и совокупная распространенность экземы рук в течение 1 года – 20,3% (95% ДИ 18,0–22,6%) с частым началом поражения кожи уже в период обучения парикмахерскому делу. Следует отметить отсутствие различий по этим данным между распространенностью ИКД и АКД, поскольку лежащие в их основе исследования не включали диагностическое патч-тестирование [7].

Хорошо известно, что атопическая кожа, склонная к повреждению эпидермального барьера и воспалению, может быть фактором риска, однако согласно приведенному выше метаанализу основным фактором риска контактного дерматита у парикмахеров действительно является профессиональное воздействие. Это согласуется с предыдущими исследованиями, которые выявили гораздо более высокий риск раннего возникновения дерматита рук, связанного с воздействием влажной работы, чем с предшествующей атопической экземой рук у учеников парикмахерского искусства [8].

Широкое разнообразие парикмахерских услуг, а также регулярное их использование определяет и контакт с большим количеством аллергенов. Так, наиболее частыми гаптенами, используемыми в качестве основного продукта в окислительных красках для волос и включенными в международные базовые серии для патч-тестирования, являются парафенилендиамин (PPD) и толуол-2,5-диамин (син. паратолуолдиамин (PTD),), а также несколько консервантов, которые входят практически во все косметические средства для волос на водной основе. Основным гаптеном средств для обесцвечивания волос является персульфат аммония (ПСА), а для перманентной завивки и косметики для выпрямления волос обычно используются соли и эфиры тиогликолевой кислоты, например глицерилтиогликолят или тиогликолят аммония [9].

В отличие от обесцвечивания, завивки или выпрямления волос окислительное (перманентное) окрашивание может выполняться не только парикмахерами для клиентов, но и потребителями самостоятельно, часто начиная с раннего возраста. Опрос взрослого населения в Дании показал, что средний возраст первого окрашивания составил 16 лет [10].

Европейское исследование, проведенное среди населения в целом, показало, что 50,9% людей использовали красители для волос хотя бы один раз в жизни (78% женщин, 20% мужчин), а 35% использовали красители для волос в течение последних 12 мес. [11].

Многие из одобренных ингредиентов окислительных красок для волос являются сильными или даже экстремальными контактными аллергенами: PPD, PTD и р-аминофенол –три главных гаптена, ассоциированных с АКД на краску для волос [9].

PPD – химическое вещество с сильными сенсибилизирующими свойствами, используемое в красках для волос и текстиля. В отчете североамериканской группы по контактному дерматиту из 54 917 пациентов, протестированных на PPD (1994–2018 гг.), у 3 095 (5,6%) наблюдалась аллергическая реакция при патч-тестировании. Как отмечено в отчете, сенсибилизация к PPD обычно была клинически значимой, проявляясь в виде классического АКД, чаще встречалась у женщин старше 40 лет, а наиболее часто выявляемым источником была краска для волос. Локализация АКД в области лица была самой частой (25,5%), поражение кожи рук и диффузное распространение отмечалось в 21,9% и15,5% соответственно [12].

Распространенность аллергических реакций на PPD была количественно обобщена и в метаанализе 2023 г. [13]. Общая совокупная распространенность среди пациентов, прошедших патч-тестирование, оценивается в 4,31% (95% доверительный интервал (ДИ) 3,79–4,91%), тогда как в целом на популяционном уровне она оценивается в 0,89% (95% ДИ, 0,56–1,41%). Относительный риск получения положительного результата теста на PPD при работе парикмахером оценивается в 5,38 (95% ДИ, 3,95–7,33).

Еще одно исследование с анализом факторов риска, связанных с воздействием PPD, на основе 271 аллергической реакции, диагностированной у 4 314 пациентов в 2008–2013 гг., показало, что среди позитивных, по данным патч-теста, пациентов 80% красили волосы, примерно у половины из них впоследствии развивался дерматит кожи головы, тогда как 11% в недавнем прошлом отмечали татуировки хной (в составы для татуажа с хной часто добавляют высокие концентрации PPD для достижения более стойкого цвета). Более детальный анализ показал, что основным фактором риска является окрашивание волос с отношением шансов (ОШ) 6,0 (95% ДИ, 3,9–9,4), за которым следуют татуировки хной (ОШ 2,4; 95% ДИ, 1,5–3,7) и работа парикмахером (ОШ 2,1; 95% ДИ, 1,3–3,2) соответственно [14].

Говоря о локализации аллергического воспаления, следует отметить, что АКД или экзема на компоненты краски для волос с локализацией поражения на коже рук чаще встречается у мастеров-парикмахеров, тогда как дерматит кожи головы и лица чаще встречается у их клиентов или самостоятельных пользователей (т. е. потребителей парикмахерских услуг). При сравнении частоты сенсибилизации к ингредиентам косметики для волос в Германии между пациентками, работающими парикмахерами, и потребителями услуг соответственно было выявлено: среди 920 парикмахеров (средний возраст 28 лет, 84% дерматит рук) и 2 321 потребителем (средний возраст 49 лет, 71,8% дерматит головы/лица) сенсибилизация к PPD (стандартизованная по возрасту распространенность: 19,7% и 31,6% соответственно) и толуол-2,5-диамину (20 и 30,8%), а также к другим ингредиенты окислительных красок для волос чаще диагностировалась у потребителей парикмахерских услуг, чем у парикмахеров. С другой стороны, такие компоненты осветления и завивки волос, как персульфат аммония (14,4% против 2,3%), глицерилтиогликолят (3,9 против 1,2%), а также консервант метилизотиазолинон (10,5% против 3,1%), напротив, были более частыми аллергенами у парикмахеров, что, скорее всего, связано с очень редко проводимыми самостоятельно процедурами обесцвечивания, завивки/выпрямления волос [15].

Наиболее частыми аллергенами в красителях, используемых при окрашивании ресниц и бровей, также являются PPD, PTD и хлор-PPD [16]. В сообщениях о клинических случаях указывается на краску для ресниц и бровей как причину, в т. ч. тяжелого АКД, связанного с PPD, с распространением процесса не только на область нанесения (кожа в области бровей, верхних и нижних век), но и конъюнктиву и окружающую кожу [17–19].

У каждого пятого человека с аллергией на PPD наблюдается гиперчувствительность к другим родственным соединениям, используемым в красках для волос (N-изопропил-N-фенил-4-фенилендиамин, этилендиамин, триэтилентетрамин и толуол-2,5-диамин). Резко выраженная реакция на PPD при патч-тестировании увеличивает риск перекрестных реакций [20].

Для снижения сенсибилизирующей активности красок для волос разрабатываются производные PPD с боковыми цепями, такие как 2-метоксиметил-PPD. Согласно количественной оценке риска, благодаря этой модификации предел безопасности для индукции сенсибилизации должен будет улучшиться как минимум в 20 раз по сравнению с PPD или PTD [21]. Однако еще только планируются клинические и эпидемиологические исследования, которые подтвердят или опровергнут идею безопасности этих веществ в отношении сенсибилизации.

Для обесцвечивания волос применяется ПСА – сильный окислитель, используемый в качестве отбеливателя и в пищевой промышленности [22]. Хотя контактная сенсибилизация к ПСА редко встречается у пациентов, прошедших патч-тестирование, например, в 1,8% случаев среди 10 526 пациентов из Северной Америки, прошедших обследование в 2015–2019 гг. [23], и даже у тех, кто обращался с симптомами АКД, связанного с косметикой для волос [24], парикмахеры оказались сенсибилизированными гораздо чаще. Основываясь на результатах трех европейских и одного японского исследования, недавний метаанализ показал, что риск у парикмахеров иметь сенсибилизацию

к ПСА по сравнению с другими пациентами увеличивается в 5,25 раза (95% ДИ, 2,09, 13,14) [9]. Среди 55 парикмахеров с профессиональным АКД, протестированных в Стамбуле, у 27 (49,1%) была аллергия на ПСА [25].

Стойкое изменение структуры волос (завивка или выпрямление) достигается применением веществ, воздействующих на дисульфидные связи кератина волос. К ним относится «классический» тиогликолят аммония, который является редким аллергеном. Напротив, глицериловый эфир тиогликолевой кислоты (глицерилтиогликолят) является относительно сильным аллергеном, хотя после вспышки АКД среди немецких парикмахеров и последующей отмены, а затем и запрета этого соединения в Германии в настоящее время распространенность сенсибилизации к нему среди парикмахеров довольно низкая и составляет от 0,5 до 4,4% в разных странах [15, 23, 26].

ПИГМЕНТНЫЙ ТАТУАЖ

Татуировки определяются как введение экзогенных пигментов в дерму с целью создания стойкого рисунка. Первое появление татуировки век в 1984 г. стало новым началом косметического татуажа лица, превратившись со временем в распространенную косметическую практику во всем мире [27]. Перманентный макияж – это татуировка, которую делают с косметической целью, для данной процедуры характерно наличие множества модификаций, при этом используют различные пигменты, красители и способы ее выполнения. Процедура имеет множество названий – татуаж, микропигментация, перманентный макияж, пигментный татуаж, блефаропигментация. Большинство людей выбирают косметическую татуировку, потому что она предлагает легкую альтернативу обычному макияжу, однако эти процедуры могут вызывать множество осложнений, даже если ее выполняет лицензированный татуировщик или косметолог. Татуировка подводкой для глаз связана с особыми осложнениями из-за тонкой анатомии и близости к глазу, а также риска повреждения мейбомиевых желез. Осложнения татуажа могут быть связаны с нарушением техники введения, инфекционными осложнениями, реакцией на инородное тело или аллергией на компоненты татуировочных чернил [28].

В большинстве стран отсутствуют рекомендации по регулированию состава чернил для татуажа, поэтому содержание различных компонентов может существенно варьировать. Чаще всего в состав входят органические материалы, такие как углеродные наночастицы, могут содержаться и полициклические ароматические углеводороды, кремний и тяжелые металлы, такие как железо, титан и алюминий [29, 30].

Пигменты и красители, используемые в чернилах для перманентного макияжа, относительно инертны и обычно хорошо переносятся. Аллергические реакции на красители встречаются нечасто, но в случае возникновения могут составлять проблему, связанную со сложностью удаления пигмента. Кроме АКД, описаны и другие реакции гиперчувствительности, в т. ч. лихеноидная, псориазоформная, экзематозная, лимфоматоидные и гранулематозные реакции. Клинический аспекты и гистопатология предполагают гиперчувствительность замедленного типа в их развитии [31–34]. По данным M. Masud et al. [35], аллергические гранулематозные реакции были преобладающим осложнением у пациентов, перенесших татуаж век (56%). Среди реакций на введение пигмента красного цвета у 139 пациентов преобладали АКД и лихеноидные реакции [36].

Поскольку многие пациенты с иммунными реакциями на татуировки не реагируют на компоненты тату в патч-тестах, предполагается, что антигены, содержащиеся в красителях или пигментах, представляют собой гаптены, и им необходимо связаться с белками в коже, чтобы стать иммуногенными, или им необходимо более глубокое проникновение в кожу, чтобы вызвать аллергическое воспаление [37].

В литературе имеется ряд сообщений о системном и кожном саркоидозе, проявляющемся как гранулематозная болезнь в области татуировок век и бровей, в т. ч. одно – с сопутствующим промежуточным увеитом [38–41]. Высказываются предположения, что хроническое воздействие чернил на иммунную систему может ускорить возникновение саркоидоза у генетически предрасположенных людей [42].

Не следует упускать и тот факт, что контактный дерматит после татуажа может быть результатом гиперчувствительности к другим ингредиентам, добавкам или материалам, используемым вовремя и после процедуры, таким как топические антибиотики.

Лечение осложнений, связанных с татуировкой, помимо противоаллергической терапии, может включать местные деструктивные мероприятия (криотерапия, электрохирургия, дермабразия, химическая деструкция, абляционная лазерная деструкция), хирургическое иссечение и термолиз пигмента с использованием лазера [43].

НАРАЩИВАНИЕ РЕСНИЦ

Процедура наращивания ресниц возникла еще в 20-е годы XX в., ее изобрел для голливудских актеров легендарный гример Макс Фактор, выходец из Российской империи. Современная технология наращивания ресниц состоит в поштучном приклеивании искусственных ресниц к основанию натуральных, для чего используют специальный клей, основой которого в большинстве случаев являются цианоакрилаты, представляющие собой эфиры цианакриловой кислоты и являющиеся основным компонентом цианоакрилатных клеев, применяемых для быстрого склеивания материалов, в т. ч. в быту. Несмотря на то что литературы о побочных эффектах наращивания ресниц недостаточно, количество сообщений о случаях, описывающих осложнения, растет в последние годы.

Недавние исследования показали, что 73,3% пациентов испытывали побочные эффекты со стороны глаз после наращивания ресниц, включая зуд (45,8%), покраснение (45,5%), боль (43,9%) и тяжесть век (41,6%) [44].

Две главные причины этих симптомов включают аллергические и токсические реакции на компоненты клея для наращивания и механические ограничения самих наращенных ресниц. Клей, обеспечивающий сцепление

накладной ресницы с натуральной, может быть на основе цианоакрилата или формальдегида, являющимися известными контактными аллергенами и часто содержащими другие потенциальные контактные сенсибилизаторы, такие как латекс, аммиак и свинец [44, 45].

Наиболее частым осложнением, связанным с наращиванием ресниц, является аллергический контактный блефарит (79%), являющийся классической аллергической реакцией замедленного типа. Симптомы могут проявиться через несколько дней, а не сразу после нанесения клея, таким образом, связь между наращиванием ресниц и АКД можно упустить из виду [35].

Клей затвердевает в течение 5–6 ч, и миграция клея на поверхность глаза и/или выделение паров клея за этот период может приводить не только к поражению кожи век – аллергическому контактному блефариту, но и к аллергическому кератоконъюнктивиту [45–47].

В обзоре литературы, посвященному периокулярным осложнениям наращивания ресниц, зафиксировано 42 случая аллергического блефарита, 4 – кератоконъюнктивита, 3 – эрозии конъюнктивы, 2 – контактного дерматита, 1 – бактериального кератита и 1 – субконъюнктивальной эрозии, связанной с наращиванием ресниц [45, 48].

К сожалению, формальдегид, являющийся канцерогеном и сенсибилизатором, часто является незаявленным (скрытым) компонентом в составе клея для наращивания ресниц. Так, в недавнем исследовании 2022 г. 37 клеев для ресниц, в т. ч. 17 потребительских (т. е. доступных для непрофессионального использования), были протестированы на наличие формальдегида. Что касается потребительских клеев для ресниц, 2 клея, в которых заявлено наличие формальдегида, дали положительный результат при тестировании, а также 2 клея (13,3% [2/15]), в которых формальдегид не указан. Ни в одном из 20 профессиональных клеев для ресниц не было указаний на формальдегид в составе, при этом 15 из них (75,0%) дали положительный результат на формальдегид [49].

Для снятия наращенных ресниц требуется специальный гель, который также содержит потенциальные аллергены, и приводит к выделению формальдегида при растворении цианоакрилата в клее. В литературе описаны случаи химического конъюнктивита и диффузного пластинчатого кератита после процедуры удаления наращенных ресниц [50].

Наращивание ресниц также имеет несколько механических последствий. К ним относятся лагофтальм во время сна, который увеличивает обнажение и сухость роговицы, скопление бактерий под ложем ресниц, вызывающее микробную инфекцию, ограничения в соблюдении физической гигиены и чистке век, ведущие к инфекции, а также кальцификацию основания ресниц, вызывающую царапины на поверхности роговицы. Эти повреждения могут сочетаться или усугублять контактные аллергические реакции [35].

МАНИКЮР

Материалы для искусственных ногтей являются причиной большинства случаев АКД, вызванного акрилатами, от которых страдают как мастера маникюра, так и их клиенты. По версии Американского общества контактного дерматита, акрилаты дважды признавались «Контактными аллергенами года» (в 2012 и 2020 гг.), целью номинации является привлечения внимания к аллергенам, наиболее часто вызывающим АКД [51–53]. Согласно данным ретроспективного исследования European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG), проведенного в период с 2013 по 2015 гг., из 18 228 обследованных пациентов 136 имели АКД, вызванный акрилатами, входящими в состав искусственных ногтей. При этом 59 человек (43,4%) имели контакт с акрилатами в качестве клиентов, а 77 человек (56,6%) имели профессиональный контакт. У мастеров маникюра в 65% случаев АКД на акрилаты развивался в течение первого года работы, из них более 11% мастеров были вынуждены уйти с работы. При патч-тестировании большинство пациентов были сенсибилизированы на два и более акрилата [54].

Акрилаты – это соли или эфиры акриловой кислоты. Акриловая кислота была синтезирован в 1843 г., метакриловая кислота – в 1865 г., а полимеризация акрилатов была произведена в 1877 г. немецкими химиками Фиттиг и Пол. Однако их использование стало широко распространяться после создания оргстекла из полиметилметакрилата, запатентованного в 1933 г. Первый случай АКД на акрилаты был зарегистрирован в 1941 г. и стал первым из многих, поскольку количество и разнообразие продуктов, содержащих акрилаты, продолжает расти [51]. По химической структуре акрилаты разделяются на моно(мет) акрилаты, диакрилаты/триакрилаты и цианоакрилаты. Моно(мет)акрилаты используются при производстве оправы для очков, зубных протезов, слуховых аппаратов и материалов для искусственных ногтей. Диакрилаты и триакрилаты чаще используются в стоматологических композитных материалах, материалах для искусственных ногтей, чернилах. Цианоакрилаты входят в состав быстросохнущих клеев, клеев для накладных ногтей, медицинского клея. Благодаря двойным связям акрилаты спонтанно или под воздействием ультрафиолетового света или тепла образуют полимерные структуры. Сенсибилизирующей способностью обладают мономеры и димеры акрилатов, продукты, содержащие акриловые полимеры, относительно инертны. Однако иногда мономерные частицы акрилатов могут высвобождаться из полимерных структур и тогда они действуют как гаптены, которые могут вызывать аллергические реакции [51, 52, 55, 56].

К наиболее часто используемым методам нейл-арта относят такие, как типсы, технику стекловолокна, акрил-технику, использование светоотверждаемых гелей, гибридный лак и пудровый маникюр. Все системы моделирования ногтей содержат акрилаты. Типсы (пластиковые пластины) крепятся к ногтю с помощью клея на основе этилциоанакрилата. Техника стекловолокна заключается в наложении на ноготь кусочка стекловолокна или шелка и покрытие его специальным составом, содержащим акрилаты. Техника наращивания акриловых ногтей была популярна в прошлом, такие ногти делали из порошка, содержащего акриловые полимеры и жидкости на основе акриловых мономеров, процедура не требовала

фотоотверждения. В настоящее время используют перманентный лак (гель-лак), который состоит из смеси акрилатных мономеров, которые наносятся на ногтевую пластину и полимеризуются ультрафиолетовыми лампами. Гибридный лак наносится аналогично традиционному лаку для ногтей и высушивается УФ-лампой. Пудровый маникюр, или титановый маникюр, создается путем нанесения специальной пудры с примесью титана и акрила, которая затвердевает на ногте при контакте с воздухом [52, 55, 56].

Несмотря на доказанные сенсибилизирующие свойства, акрилатные мономеры по-прежнему являются основным компонентом материалов, используемых для маникюра и искусственных ногтей, а растущая доступность бытовых ультрафиолетовых ламп привела к быстрому росту случаев АКД у женщин, самостоятельно выполняющих маникюр. Непрофессиональные УФ-лампы малой мощности не вызывают полную полимеризацию лаков, что приводит к сенсибилизации на неполимеризованные мономеры. Кроме того, фрезерование внешнего слоя ногтевой пластины и удаление кутикулы перед нанесением лака увеличивает проникновение аллергена в ногтевое ложе. Сенсибилизация может развиться через несколько месяцев или даже лет использования искусственных ногтей.

Клинически АКД на акрилаты проявляется в виде околоногтевой экземы, хронической экземы рук с трещинами, лейкодермии на кончиках пальцев, дистрофии ногтей, онихолизиса, подногтевого гиперкератоза, иногда поражение ногтей может быть без дерматита на пальцах или с атипичной локализацией в области лица, шеи, бедер, запястий, предплечий, слизистой оболочки полости рта [51, 55]. В литературе описываются случаи возникновения ринита, конъюнктивита, а также индуцирование бронхиальной астмы или обострение уже существующей астмы при контакте с акрилатами у мастеров маникюра [57].

Описаны случаи аллергического контактного дерматита вульвы при использовании впитывающих гигиенических прокладок, в производстве которых могут использоваться акрилаты в качестве абсорбирующих полимеров. Так, N. Riera-Martí et al. сообщает о случае 23-летней женщины, которая обратилась с жалобами на зуд, эритему и шелушение в области вульвы, причем симптомы возникали в период менструации, а патч-тестирование выявило полисенсибилизацию к акрилатам [58].

ПИРСИНГ

Причиной АКД могут быть металлы, такие как никель, хром, кобальт, золото, палладий, титан и некоторые другие. Никель является одним из наиболее распространенных контактных аллергенов в мире, сенсибилизация к нему составляет от 8 до 19% среди взрослых и от 8 до 10% – у детей и подростков [59]. При проведении North American Contact Dermatitis Group (NACDG) ретроспективного анализа 44 378 пациентов с контактным дерматитом было установлено, что у 7 928 (18,2%) человек была выявлена сенсибилизация к 2,5% сульфату никеля [60]. На Канарских островах у 11 568 пациентов, прошедших патч-тестирование, основным аллергеном, вызывающим АКД, был никель (36,5%) [61].

Никель – переходный металл с атомным номером 28, пятый по распространенности элемент на Земле, в природе встречается в основном в виде оксидов, сульфидов и силикатов. Этот металл широко используется в промышленности и быту благодаря его высокой пластичности, устойчивости к окислению и коррозии, высокой температуре плавления, ферромагнетизму и низкой стоимости. Первая вспышка АКД на никель была вызвана подтяжками для чулок (в 1950-е и 1960-е годы), в 1970-е годы причиной контактного дерматита чаще были пуговицы, заклепки и молнии в джинсах, а начиная с 1980-х годов – пирсинг и ношение украшений [62, 63]. Травма от прокола обеспечивает прямое попадание аллергена в дерму и контакт с дендритными клетками дермы, что увеличивает вероятность сенсибилизации. Женщины, дети и подростки представляют группу риска по АКД на никель, что обусловлено ношением бижутерии и ювелирных изделий, содержащих никель, и большей распространенностью пирсинга. Так, при ретроспективном анализе 1 142 случаев контактного дерматита у детей в возрасте 18 лет и младше в 22% случаев была выявлена сенсибилизация к никелю [64]. В некоторых исследованиях отмечается, что чувствительность к никелю возрастает с увеличением количества проколов. Так, в исследовании E.M. Warshaw et al. было установлено, что при наличии одного прокола частота сенсибилизации к никелю составляла 14,3%, а при 5 и более – до 34% [65]. У людей старшей возрастной группы от 60 лет и старше отмечалось снижение распространенности аллергии на никель. Вероятно, это связано с более редким прокалыванием ушей и ношением ювелирных украшений [66].

Учитывая высокую распространенность АКД на никель, в 1994 г. Евросоюзом была принята директива по ограничению количества никеля в ювелирных и других изделиях, контактирующих с кожей. Согласно ей, изделия, предназначенные для длительного контакта с кожей, должны выделять не более 0,5 мкг/см^2/нед, со специальным ограничением для пирсинга до 0,2 мкг/см^2/нед. Введение директивы привело к значительному снижению темпов сенсибилизации к никелю в Европе, а также сокращению расходов на здравоохранение. В Дании, первой принявшей ограничения по никелю, экономия на здравоохранение за последние 20 лет составила 2 млрд долларов [63, 67].

У людей, ранее сенсибилизированных к никелю, поступление высоких доз этого металла с пищей может способствовать развитию системного контактного дерматита, аллергического контактного мукозита, вялотекущего воспаления слизистой оболочки кишечника, проявляющегося болями в животе, диареей, запорами, тошнотой, рвотой. Так, у людей с целиакией, соблюдавших безглютеновую диету, наблюдалось появление желудочно-кишечных и внекишечных симптомов, и только соблюдение безглютеновой диеты с низким содержанием никеля облегчало состояние пациентов. Также была установлена связь между обострением гастроэзофагальной рефлюксной болезни и диетой с высоким содержанием никеля [68].

У женщин, страдающих эндометриозом и имеющих симптомы синдрома раздраженного кишечника, диета с низким содержанием никеля способствовала уменьшению желудочно-кишечных и гинекологических симптомов [69]. Никелем богаты такие продукты, как томаты, грибы, какао, кофе, бобовые, кукуруза, соя, лук, гречневые и овсяные крупы, пшеничные отруби и др. [59, 70]. Содержание никеля в пищевых продуктах не регулируется, по данным некоторых авторов, в обычном рационе количество потребляемого никеля не превышает 300 мкг в неделю. А вот содержание никеля в питьевой воде регламентируется и не должно превышать 20 мкг/л. Сообщалось, что вода, содержащая 53 мкг/л, вызывала дерматит лица у женщин в Корее. В ряде исследований была установлена зависимость «доза – реакция» при употреблении никеля внутрь и обострении АКД. В двойном слепом исследовании с участием здоровых и страдающих аллергией на никель однократная доза 0,3 или 1 мг сульфата никеля приводила к дерматиту у 40% людей, а однократная доза 4 мг приводила к обострению дерматита у 70% лиц с аллергией на никель [63].

В целях профилактики сенсибилизации к никелю при пирсинге рассматриваются варианты использования пластика, зубной нити или сплавов, не содержащих никель. Еще одним интересным способом снижения чувствительности к никелю может быть отсрочка пирсинга, если необходима установка ортодонтических изделий. В исследовании R. Fors et al. было продемонстрировано, что ортодонтические аппараты с высоким содержанием никеля перед пирсингом снижали риск сенсибилизации к никелю в 1,5–2 раза, что, вероятно, связано с формирование толерантности к металлу [63, 71].

Представляем свой опыт клинических наблюдений лечения АКД в сфере индустрии красоты с использованием топической терапии – крема Комфодерм К (метилпреднизолона ацепонат с керамидами в основе, далее – МПА). Керамиды в составе запатентованной основы препарата Комфодерм К способствуют восстановлению эпидермального барьера за счет восполнения липидов и являются проводником активных веществ в дерму.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка С., 52 года, жительница г. Барнаула, обратилась к аллергологу в консультативно-диагностическое отделение поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» с жалобами на высыпания на верхних и нижних веках, сопровождающиеся интенсивным зудом.

Анамнез: данные жалобы отмечает в течение 5 дней. Гиперемия, отек и зуд кожи верхних век появились через день после наращивания ресниц в косметологическом кабинете. Пациентка самостоятельно принимала антигистаминный препарат фенистил гель 2 раза в день на кожу век, обратилась к косметологу для снятия наращенных ресниц. На фоне лечения отмечалась отрицательная динамика: высыпания распространились на кожу нижних век, появилась сухость и шелушение кожи, сохранялся выраженный зуд, пациентка обратилась к врачу-аллергологу.

Анамнез жизни: отмечает респираторные инфекции 3–4 раза в год, страдает артериальной гипертензией, постоянно принимает лизиноприл. Операций и травм не было, туберкулез, гепатиты отрицает. Наследственность по кожной патологии не отягощена. Вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез: при предыдущем наращивании ресниц, около месяца назад, пациентку беспокоил незначительный отек и высыпания по краю верхних век, зуд кожи век и слезотечение, которые купировались через несколько дней без лечения. Других аллергических реакций в анамнезе не отмечала.

Общее состояние больного: сознание ясное, самочувствие удовлетворительное. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Рост – 165 см, вес – 70 кг. Температура тела 36,8 °С, ЧД – 20 уд/мин, ЧСС – 70 уд/мин, АД – 128/80 мм рт. ст.

Локальный статус: патологический процесс на коже носит ограниченный и симметричный характер, локализуется на коже верхних и нижних век, больше слева. На фоне гиперемии отмечаются микропапулезные высыпания, умеренно повышенная складчатость кожи, сухость и усиление кожного рисунка с шелушением (*рис. 1*).

Был выставлен клинический диагноз «Аллергический контактный дерматит, вызванный клеем для наращивания ресниц».

Пациентке назначен крем Комфодерм К (МПА + керамиды в составе основы) тонким слоем на зудящие очаги 1 раз в день – 7 дней.

При повторном визите пациента через 7 дней на коже век отмечается значительное улучшение (*рис. 2*) в виде почти полного отсутствия эритемы, инфильтрации, шелушения и зуда. Рекомендовано в дальнейшем исключить процедуры наращивания ресниц.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка М., 27 лет, обратилась к дерматологу в консультативно-диагностическое отделение поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» с жалобами на зудящие высыпания на коже пальцев стоп, покраснение и отек в области высыпаний.

Анамнез: пациентка отмечает, что такие симптомы возникают на коже пальцев стоп или кистей каждый раз, когда у нее искусственные ногти или ногти покрыты стойким гель-лаком. Возникновение симптомов женщина связывала с потливостью ног, ношением нейлоновых колготок или контактом с бытовой химией, но при этом замечала, что при снятии искусственных ногтей или гель-лака высыпания проходили. Последнее обострение – около 1 мес. назад, воспаление и отек кожи возникли на 2–3-й день после наращивания ногтей. Лечилась самостоятельно топическими антигистаминными препаратами и детским кремом, видимого улучшения не замечала, в связи с чем обратилась за консультацией к врачу.

Анамнез жизни: имеет хронические заболевания – хронический гастрит, хронический тонзиллит. Операции,

● ***Рисунок 1.*** Пациентка С., 52 года, аллергический контактный дерматит, вызванный клеем для наращивания ресниц (высыпания в области век), до лечения
● ***Figure 1.*** Patient S., 52 years old, allergic contact dermatitis caused by eyelash extension glue (rash in the eyelid area) before treatment

● ***Рисунок 2.*** Пациентка С., 52 года, аллергический контактный дерматит, вызванный клеем для наращивания ресниц (высыпания в области век), на 7-й день лечения кремом Комфодерм К
● ***Figure 2.*** Patient S., 52 years old, allergic contact dermatitis caused by eyelash extension glue (rash in the eyelid area) on the 7th day of treatment with Comfoderm K cream

травмы, гемотрансфузии, венерические заболевания отрицает. Наследственность отягощена по гипертонической болезни, онкологическим заболеваниям. Вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез: при чрезмерном употреблении цитрусовых появлялись высыпания и зуд на коже, симптомы проходили сразу после ограничения приема этих продуктов питания. Других аллергических реакций в анамнезе не отмечала.

Общее состояние больного: сознание ясное, самочувствие удовлетворительное. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Рост – 171 см, вес – 65 кг. Температура тела – 36,6 °С, ЧД – 17 уд/мин, ЧСС – 74 уд/мин, АД – 120/75 мм рт. ст.

Локальный статус: на коже I пальцев стоп в области околоногтевых валиков – отечность, гиперемии, эритематозно-папулезные высыпания, единичные везикулы с серозным содержимым (*рис. 3*).

Был выставлен клинический диагноз: «Аллергический контактный дерматит, сенсибилизация к компонентам материалов для маникюра, вероятнее всего, к акрилатам».

Пациентке рекомендовано снятие искусственных ногтей и местное лечение кремом Комфодерм (МПА) тонким слоем на участки высыпаний 1 раз в день – 7–10 дней.

Через 10 дней при повторном визите отмечается полное клиническое выздоровление, на что указывает отсутствие симптомов аллергического контактного дерматита на коже больших пальцев ног (*рис. 4*). Рекомендовано отказаться от наращивания ногтей и использования гель-лаков, а также проведение патч-тестирования с акрилатами.

● ***Рисунок 3.*** Пациентка М., 27 лет, аллергический контактный дерматит, сенсибилизация к компонентам материалов для маникюра (высыпания на коже I пальцев стоп в области боковых валиков) до лечения
● ***Figure 3.*** Patient M., 27 years old, allergic contact dermatitis, sensitization to components of manicure materials (rash on the skin of the first toes, in the area of the lateral ridges) before treatment

● ***Рисунок 4.*** Пациентка М., 27 лет, аллергический контактный дерматит, сенсибилизация к компонентам материалов для маникюра (высыпания на коже I пальцев стоп в области околоногтевых валиков) на 10-й день лечения кремом Комфодерм
● ***Figure 4.*** Patient M., 27 years old, allergic contact dermatitis, sensitization to the components of manicure materials (rash on the skin of the first toes, in the area of the lateral ridges) on the 10th day of treatment with Comfoderm cream

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациентка А., 25 лет, обратилась к дерматологу в консультативно-диагностическое отделение поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» с жалобами на высыпания с зудом на подбородке.

Анамнез: вышеуказанные симптомы беспокоят пациентку в течение 5 дней после самостоятельной восковой эпиляции на подбородке с использованием синтетического полимерного воска. Первые два дня после процедуры удаления волос женщина жалоб не отмечала, затем появилась эритема и зуд кожи подбородка, пациентка обратилась к врачу. Ранее пациентка проводила эпиляцию на лице и подбородке как в косметическом кабинете, так и самостоятельно с использованием другого воска, реакций после процедуры не отмечала.

Анамнез жизни: перенесенные и хронические заболевания – респираторные инфекции 1–2 раза в год, хронический гастрит в стадии ремиссии. Других аллергических заболеваний и реакций в анамнезе не отмечает. Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена – родная сестра пациентки имеет контактный аллергический дерматит на простые металлы.

Общее состояние больного удовлетворительное, сознание ясное. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Рост – 168 см, вес – 59 кг. Температура тела – 36,6 °С. Зев без гиперемии, периферические лимфатические лимфоузлы не увеличены. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД – 16 уд/мин, ЧСС – 64 уд/мин, АД – 110/70 мм рт. ст.

Локальный статус: на коже подбородка определяется участок ярко-розовой эритемы неправильной округлой формы, около 4 см в диаметре, без четких границ с папулами и шелушением кожи (*рис. 5*).

Был выставлен клинический диагноз: «Аллергический контактный дерматит, сенсибилизация к компонентам воска для эпиляции».

Пациентке назначен крем Комфодерм К (МПА + керамиды в составе основы) наносить тонким слоем на участок гиперемии и высыпаний 1 раз в день – 7 дней.

Через неделю при повторном визите пациентка жалоб не отмечает. При осмотре сохраняется незначительная поствоспалительная эритема в зоне бывших высыпаний (*рис. 6*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКД в сфере индустрии красоты является распространенной и растущей проблемой в дерматологии. Новые модные тенденции создают новые риски развития контактной аллергии как среди работников бьюти-сферы, так и среди потребителей этих услуг, последствия которой необходимо своевременно диагностировать, эффективно и безопасно лечить, а также исключать контакт с причинно-значимым аллергеном в дальнейшем. Топическая противовоспалительная терапия является основой терапии АКД, а метилпреднизолона ацепонат крем может быть препаратом выбора, поскольку имеет высокую клиническую эффективность в сочетании с благоприятным профилем безопасности.

Рисунок 5. Пациентка А., 25 лет, аллергический контактный дерматит, сенсибилизация к компонентам воска для эпиляции (высыпания на коже подбородка) до лечения

Figure 5. Patient A., 25 years old, allergic contact dermatitis, sensitization to the components of hair removal wax (rash on the skin of the chin) before treatment

Рисунок 6. Пациентка А., 25 лет, аллергический контактный дерматит, сенсибилизация к компонентам воска для эпиляции (высыпания на коже подбородка) на 7-й день лечения кремом Комфодерм К

Figure 6. Patient A. 25 years old, allergic contact dermatitis, sensitization to the components of hair removal wax (rash on the skin of the chin) on the 7th day of treatment with Comfoderm K cream

Поступила / Received 20.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 21.07.2024
Принята в печать / Accepted 21.07.2024

Список литературы / References

1. Власов МВ, Хабибрахманова ЕВ. Повышение эффективности бизнеса в сфере бьюти-индустрии (индустрии красоты). *Вестник Академии знаний.* 2022;53(6):410–415. Режим доступа: https://academiyadt.ru/wp-content/uploads/vaz/vaz-53-6.pdf.

Vlasov MV, Habibrakhmanova EV. Improving business efficiency in the beauty industry. *Bulletin of the Academy of Knowledge.* 2022;53(6):410–415. (In Russ.) Available at: https://academiyadt.ru/wp-content/uploads/vaz/vaz-53-6.pdf.

2. González-Muñoz P, Conde-Salazar L, Vañó-Galván S. Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(9):822–832. https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.018.
3. Owen JL, Vakharia PP, Silverberg JI. The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):293–302. https://doi.org/10.1007/s40257-017-0340-7.
4. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihić L. Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. *Acta Clin Croat*. 2018;57(4):713–720. https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.04.13.
5. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1–15. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.01.010.
6. Jamil W, Svensson Å, Josefson A, Lindberg M, Von Kobyletzki L. Incidence Rate of Hand Eczema in Different Occupations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00681. https://doi.org/10.2340/actadv.v102.360.
7. Havmose MS, Kezic S, Uter W, Symanzik C, Hallmann S, Strahwald J et al. Prevalence and incidence of hand eczema in hairdressers-A systematic review and meta-analysis of the published literature from 2000–2021. *Contact Dermatitis*. 2022;86(4):254–265. https://doi.org/10.1111/cod.14048.
8. Uter W, Gefeller O, Schwanitz HJ. Early onset irritant skin damage in apprentice hair dressers. *Hautarzt*. 1995;46(11):771–778. https://doi.org/10.1007/s001050050337.
9. Uter W, Bensefa-Colas L, Frosch P, Giménez-Arnau A, John SM, Lepoittevin JP et al. Patch testing with hair cosmetic series in Europe: a critical review and recommendation. *Contact Dermatitis*. 2015;73(2):69–81. https://doi.org/10.1111/cod.12424.
10. Søsted H, Hesse U, Menné T, Andersen KE, Johansen JD. Contact dermatitis to hair dyes in a Danish adult population: an interview-based study. *Br J Dermatol*. 2005;153(1):132–135. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06588.x.
11. Diepgen TL, Naldi L, Bruze M, Cazzaniga S, Schuttelaar ML, Elsner P et al. Prevalence of Contact Allergy to p-Phenylenediamine in the European General Population. *J Invest Dermatol*. 2016;136(2):409–415. https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.10.064.
12. Warshaw EM, Peterson MY, Atwater AR, DeKoven JG, Pratt MD, Taylor JS et al. Patch Testing to Paraphenylenediamine: The North American Contact Dermatitis Group Experience (1994–2018). *Dermatitis*. 2023;34(6):536–546. https://doi.org/10.1089/derm.2023.0140.
13. Uter W, Strahwald J, Hallmann S, Johansen JD, Havmose MS, Kezic S et al. Systematic review on skin adverse effects of important hazardous hair cosmetic ingredients with a focus on hairdressers. *Contact Dermatitis*. 2023;88(2):93–108. https://doi.org/10.1111/cod.14236.
14. Schubert S, Lessmann H, Schnuch A, Uter W, Geier J. Factors associated with p-phenylenediamine sensitization: data from the Information Network of Departments of Dermatology, 2008–2013. *Contact Dermatitis*. 2018;78(3):199–207. https://doi.org/10.1111/cod.12920.
15. Uter W, Hallmann S, Gefeller O, Brans R, Symanzik C, Oppel E et al. Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and female consumers-An update based on IVDK data 2013–2020. *Contact Dermatitis*. 2023;89(3):161–170. https://doi.org/10.1111/cod.14363.
16. Teixeira M, de Wachter L, Ronsyn E, Goossens A. Contact allergy to para-phenylenediamine in a permanent eyelash dye. *Contact Dermatitis*. 2006;55(2):92–94. https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00883.x.
17. Ali L, Foulds JS, Abdul Ghaffar S. Severe eyelid allergic contact dermatitis secondary to eyelash tint: two case reports. *Contact Dermatitis*. 2017;77(1):59–60. https://doi.org/10.1111/cod.12749.
18. Kaiserman I. Severe allergic blepharoconjunctivitis induced by a dye for eyelashes and eyebrows. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003;11(2):149–151. https://doi.org/10.1076/ocii.11.2.149.15921.
19. Awan MA, Lockington D, Ramaesh K. Severe allergic blepharoconjunctivitis after eyelash colouring. *Eye (Lond)*. 2010;24(1):200–201. https://doi.org/10.1038/eye.2009.50.
20. Bacharewicz-Szczerbicka J, Reduta T, Pawłoś A, Flisiak I. Paraphenylenediamine and related chemicals as allergens responsible for allergic contact dermatitis. *Arch Med Sci*. 2019;17(3):714–723. https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86709.
21. Gargano EM, Blömeke B, Gaspari AA, Goebel C. The 2-Methoxymethyl Modification of p -Phenylenediamine Reduces the Sensitization Risk for Hairdressers to Hair Dyes-An Occupational Hand Exposure-Based Risk Assessment. *Dermatitis*. 2022;33(4):293–301. https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000915.
22. Pang S, Fiume MZ. Final report on the safety assessment of Ammonium, Potassium, and Sodium Persulfate. *Int J Toxicol*. 2001;20(3):7–21. https://doi.org/10.1080/10915810152630710.
23. Warshaw EM, Ruggiero JL, DeKoven JG, Pratt MD, Silverberg JI, Maibach HI et al. Patch testing with ammonium persulfate: The North American Contact Dermatitis Group Experience, 2015-2018. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(5):1014–1023. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.005.
24. Warshaw EM, Ruggiero JL, DeKoven JG, Maibach HI, Atwater AR, Taylor JS et al. Contact Dermatitis Associated With Hair Care Products: A Retrospective Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data, 2001–2016. *Dermatitis*. 2022;33(1):91–102. https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000760.
25. Özkaya E, Elinç Aslan MS. Occupational allergic contact dermatitis: A 24-year, retrospective cohort study from Turkey. *Contact Dermatitis*. 2021;85(5):503–513. https://doi.org/10.1111/cod.13938.
26. Gregoriou S, Mastraftsi S, Hatzidimitriou E, Tsimpidakis A, Nicolaidou E, Stratigos A et al. Occupational and non-occupational allergic contact dermatitis to hair dyes in Greece. A 10-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2020;83(4):277–285. https://doi.org/10.1111/cod.13598.
27. Angres GG. Eye-liner implants: a new cosmetic procedure. *Plast Reconstr Surg*. 1984;73(5):833–836. https://doi.org/10.1097/00006534-198405000-00022.
28. Wilkes TD. The complications of dermal tattooing. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1986;2(1):1–6. https://doi.org/10.1097/00002341-198601040-00001.
29. Simons KB, Payne CM, Heyde RR. Blepharopigmentation: histopathologic observations and X-ray microanalysis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1988;4(1):57–62.
30. Goldberg H, Berger Y, Ben Bassat I, Barequet I. Inadvertent corneal pigmentation following cosmetic blepharopigmentation. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;12:52–54. https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2018.09.002.
31. Wenzel SM, Welzel J, Hafner C, Landthaler M, Bäumler W. Permanent make-up colorants may cause severe skin reactions. *Contact Dermatitis*. 2010;63(4):223–227. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01799.x.
32. Calzado L, Gamo R, Pinedo F, Vicente FJ, Naz E, Gómez-de la Fuente E et al. Granulomatous dermatitis due to blepharopigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(2):235–236. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02291.x.
33. Bee CR, Steele EA, White KP, Wilson DJ. Tattoo granuloma of the eyelid mimicking carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014;30(1):e15–17. https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e31828ad7b7.
34. Greywal T, Cohen PR. Cosmetic tattoo pigment reaction. *Dermatol Online J*. 2016;22(7):13030/qt3rc114rg. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617722.
35. Masud M, Moshirfar M, Shah TJ, Gomez AT, Avila MR, Ronquillo YC. Eyelid Cosmetic Enhancements and Their Associated Ocular Adverse Effects. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2019;8(2):96–103. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263720.
36. Forbat E, Al-Niaimi F. Patterns of Reactions to Red Pigment Tattoo and Treatment Methods. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(1):13–23. https://doi.org/10.1007/s13555-016-0104-y.
37. Serup J, Hutton Carlsen K. Patch test study of 90 patients with tattoo reactions: negative outcome of allergy patch test to baseline batteries and culprit inks suggests allergen(s) are generated in the skin through haptenization. *Contact Dermatitis*. 2014;71(5):255–263. https://doi.org/10.1111/cod.12271.
38. Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):869–872. https://doi.org/10.1001/archderm.141.7.869.
39. Ebrahimiadib N, Adelpour F, Ghahari M, Mehrpour M. Intermediate Uveitis Associated with Tattooing of Eyebrows as a Manifestation of Systemic Sarcoidosis: Report of Two Cases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(5):902–905. https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1699581.
40. Martín JM, Revert A, Monteagudo C, Villalón G, Godoy R, Jordá E. Granulomatous reactions to permanent cosmetic tattoos successfully treated with topical steroids and allopurinol. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(4):229–231. https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2007.00338.x.
41. Wang WM, Zhu CY, Jin HZ, Zeng YP. Systemic sarcoidosis revealed by sarcoidal granulomas on eyebrow tattoos. *Eur J Dermatol*. 2018;28(4):561–562. https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3347.
42. Huisman S, van der Bent SAS, Wolkerstorfer A, Rustemeyer T. Granulomatous tattoo reactions in permanent makeup of the eyebrows. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):212–214. https://doi.org/10.1111/jocd.12540.
43. Islam PS, Chang C, Selmi C, Generali E, Huntley A, Teuber SS et al. Medical Complications of Tattoos: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):273–286. https://doi.org/10.1007/s12016-016-8532-0.
44. Abah ER, Oladigbolu KK, Rafindadi AL, Audu O. Eyelash extension use among female students in a Tertiary Institution in Nigeria: A study of kaduna polytechnic, Kaduna. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(12):1639–1643. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_124_17.
45. Amano Y, Sugimoto Y, Sugita M. Ocular disorders due to eyelash extensions. *Cornea*. 2012;31(2):121–125. https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31821eea10.
46. Nagendran ST, Ali MJ, Dogru M, Malhotra R. Complications and adverse effects of periocular aesthetic treatments. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(3):741–757. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.04.009.
47. Kim YJ, Chung JK. Bilateral Eyelid Contact Dermatitis and Toxic Conjunctivitis due to Acrylate-Containing Glue. *Ann Dermatol*. 2014;26(4):543–544. https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.4.543.
48. Shanmugam S, Wilkinson M. Allergic contact dermatitis caused by a cyanoacrylate-containing false eyelash glue. *Contact Dermatitis*. 2012;67(5):309–310. https://doi.org/10.1111/cod.12000.
49. Xiong M, Shaik JA, Hylwa S. Formaldehyde Release From Eyelash Glues: Analysis Using the Chromotropic Acid Method. *Dermatitis*. 2022;33(6):442–446. https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000910.
50. Moshirfar M, Masud M, Shah TJ, Avila MR, Hoopes PCSr. Chemical conjunctivitis and diffuse lamellar keratitis after removal of eyelash extensions.

Am J Ophthalmol Case Rep. 2018;12:21–23. https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2018.07.007.
51. Gardeen S, Hylwa S. A review of acrylates: Super glue, nail adhesives, and diabetic pump adhesives increasing sensitization risk in women and children. *Int J Womens Dermatol*. 2020;6:263–267. https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.04.007.
52. Opalińska S, Opalińska M, Rudnicka L, Czuwara J. Contact eczema induced by hybrid manicure. The role of acrylates as a causative factor. *Adv Dermatol Allergol*. 2022;39(4):768–774. https://doi.org/10.5114/ada.2021.109684.
53. Militello M, Hu S, Laughter M, Dunnick C. American contact dermatitis society allergens of the year 2000 to 2020. *Dermatol Clin*. 2020;38(3):309–320. https://doi.org/10.1016/j.det.2020.02.011.
54. Gonçalo M, Pinho A, Agner T, Andersen KE, Bruze M, Diepgen T et al. Allergic contact dermatitis caused by nail acrylates in Europe. An EECDRG study. *Contact Dermatitis*. 2018;78(4):254–260. https://doi.org/10.1111/cod.12942.
55. Kucharczyk M, Słowik-Rylska M, Cyran-Stemplewska S, Gieroń M, Nowak-Starz G, Kręcisz B. Acrylates as a significant cause of allergic contact dermatitis: new sources of exposure. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(4):555–560. https://doi.org/10.5114/ada.2020.95848.
56. Havmose M, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD. Artificial Nails and Long-lasting Nail Polish in Danish Hairdressers: Self-use, Occupational Exposure and Related Eczema. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00818. https://doi.org/10.2340/actadv.v102.4524.
57. Kieć-Świerczyńska M, Świerczyńska-Machura D, Chomiczewska-Skóra D, Kręcisz B, Walusiak-Skorupa J. Screening survey of ocular, nasal, respiratory and skin symptoms in manicurists in Poland. *Int J Occup Med Environ Health*. 2017;30(6):887–896. https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00961.
58. Riera-Martí N, Expósito-Serrano V, Sin M, Gamissans M, López-Llunell C, Ribera M. Vulvar allergic contact dermatitis to multiple acrylates: a case report. *Int J Womens Dermatol*. 2023;9(1):e077. https://doi.org/10.1097/JW9.0000000000000077.
59. Тамразова ОБ, Селезнев СП. Аллергический контактный дерматит на никель. *Медицинский совет*. 2022;16(3):121–129. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-121-129.
Tamrazova OB, Seleznev SP. Nickel allergic contact dermatitis. *Meditsinskiy sovet*. 2022;16(3):121–129. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-121-129.
60. Karagounis TK, Cohen DE. Occupational Hand Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(4):201–212. https://doi.org/10.1007/s11882-023-01070-5.
61. Roque Quintana B, Falcón Hernández A, Sagrera Guedes A, Borrego L. Contact Dermatitis to Allergens in the Spanish Standard Series: Patch Test Findings in the South of Gran Canaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(6):555–562. https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.02.027.
62. Ahlström MG, Menné T, Thyssen JP, Johansen JD. Nickel allergy in a Danish population 25 years after the first nickel regulation. *Contact Dermatitis*. 2017;76(6):325–332. https://doi.org/10.1111/cod.12782.
63. Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*. 2019;81(4):227–241. https://doi.org/10.1111/cod.13327.
64. Goldenberg A, Mousdicas N, Silverberg N, Powell D, Pelletier JL, Silverberg JI et al. Pediatric Contact Dermatitis Registry Inaugural Case Data. *Dermatitis*. 2016;27(5):293–302. https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000214.
65. Warshaw EM, Aschenbeck KA, DeKoven JG, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D et al. Piercing and Metal Sensitivity: Extended Analysis of the North American Contact Dermatitis Group Data, 2007–2014. *Dermatitis*. 2017;28(6):333–341. https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000324.
66. Schuttelaar MLA, Ofenloch RF, Bruze M, Cazzaniga S, Elsner P, Gonçalo M et al. Prevalence of contact allergy to metals in the European general population with a focus on nickel and piercings: The EDEN Fragrance Study. *Contact Dermatitis*. 2018;79(1):1–9. https://doi.org/10.1111/cod.12983.
67. Markel K, Silverberg N, Pelletier JL, Watsky KL, Jacob SE. Art of prevention: A piercing article about nickel. *Int J Womens Dermatol*. 2019;6(3):203–205. https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.03.001.
68. Zemelka-Wiacek M. Metal Allergy: State-of-the-Art Mechanisms, Biomarkers, Hypersensitivity to Implants. *J Clin Med*. 2022;11(23):6971. https://doi.org/10.3390/jcm11236971.
69. Borghini R, De Amicis N, Bella A, Greco N, Donato G, Picarelli A. Beneficial Effects of a Low-Nickel Diet on Relapsing IBS-Like and Extraintestinal Symptoms of Celiac Patients during a Proper Gluten-Free Diet: Nickel Allergic Contact Mucositis in Suspected Non-Responsive Celiac Disease. *Nutrients*. 2020;12(8):2277. https://doi.org/10.3390/nu12082277.
70. Picarelli A, Greco N, Sciuttini F, Marini C, Meacci A. High consumption of Nickel-containing foods and IBS-like disorders: late events in a gluten-free diet. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;222:112492. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112492.
71. Fors R, Stenberg B, Stenlund H, Persson M. Nickel allergy in relation to piercing and orthodontic appliances--a population study. *Contact Dermatitis*. 2012;67(6):342–350. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02097.x.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Ковалева Юлия Сергеевна, д.м.н., заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; julia_jsk@mail.ru
Оробей Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; orobei77@mail.ru
Зяблицкая Надежда Константиновна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; oceann7@yandex.ru
Гольцов Роман Евгеньевич, ассистент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; roma03-94@mail.ru

Information about the authors:

Julia S. Kovaleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; julia_jsk@mail.ru
Mariia V. Orobei, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; orobei77@mail.ru
Nadezhda K. Zyablitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; oceann7@yandex.ru
Roman E. Goltsov, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; roma03-94@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-358

Оригинальная статья / Original article

Комбинированная терапия атрофических рубцов радиоволновым методом воздействия и филлерами на основе гиалуроновой кислоты с предварительной субцизией

И.Х. Акопян[1]✉, ines-akopyan@yandex.ru, **С.В. Мураков**[1,2], **С.Г. Грачева**[3,4], **И.Н. Бондаренко**[5], **А.В. Тимофеев**[2], **С.В. Васильев**[6]

[1] Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

[2] Лотос 288; 119313, Россия, Москва, ул. Гарибальди, д. 6, корп. 1

[3] Клиника скульптуры лица; 196066, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 183–185А

[4] Планета красоты; 125009, Россия, Москва, пер. Б. Кисловский, д. 9

[5] Городская поликлиника №7 г. Краснодара; 350063, Россия, Краснодар, ул. Пушкина, д. 51

[6] ЭЮЦ Клиник; 109147, Россия, Москва, ул. Таганская, д. 3, эт. 5, п. 1

Резюме

Введение. Атрофические рубцы могут являться причиной психоэмоциональных расстройств и снижения качества жизни пациентов. Несмотря на большую актуальность вопроса коррекции атрофических рубцов, существующие методы лечения не всегда обеспечивают их полное устранение.

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии атрофических рубцов с применением игольчатого радиоволнового метода воздействия (RF), субцизии и филлеров на основе гиалуроновой кислоты.

Материалы и методы. Включенных в исследование 10 пациенток в возрасте 28–44 лет с клиническим диагнозом атрофических рубцов рандомизировали в 2 группы с проведением RF в виде монотерапии (группа 1) и применением комбинации RF, субцизии и введением филлера на основе гиалуроновой кислоты (группа 2). Клиническую эффективность оценивали с помощью шкалы выраженности рубцов Goodman и Baron и шкалы общего эстетического улучшения (GAIS). Для определения динамики изменения толщины дермы выполнялось ультразвуковое исследование. Измерение объема углублений и текстуры кожи (3D-диагностика кожи лица) осуществляли с помощью аппарата Antera 3D®. Оценку безопасности процедур выполняли путем регистрации нежелательных явлений.

Результаты. По большинству показателей эффективности комбинированный метод обладал преимуществом по сравнению с монотерапией. В группе 2 статистически значимое снижение выраженности рубцов по шкале Goodman и Baron было отмечено у 100% пациентов ($p = 0,026$). 3D-диагностика кожи лица показала в группе 2 более выраженное улучшение текстуры кожи по сравнению с группой 1. Значимая динамика ($p = 0,027$) в изменении показателей по шкале Face-Q наблюдалась только в группе, получавшей комбинированное лечение. Ультразвуковая картина в динамике подтверждала восстановление толщины дермы на фоне лечения. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Ожидаемые местные нежелательные явления (болезненность, эритема, отек и кровоизлияния) были выражены в незначительной или легкой степени и самопроизвольно разрешались в течение 1–7 дней.

Заключение. Представленный метод, основанный на проведении курса процедур RF с последующей субцизией и введением гиалуроновой кислоты, подтвердил свою эффективность у пациентов с атрофическими рубцами.

Ключевые слова: атрофические рубцы, игольчатый радиоволновой метод воздействия, субцизия, гиалуроновая кислота, дермальные филлеры, комбинированное применение, ультразвуковое исследование, 3D-диагностика

Для цитирования: Акопян ИХ, Мураков СВ, Грачева СГ, Бондаренко ИН, Тимофеев АВ, Васильев СВ. Комбинированная терапия атрофических рубцов радиоволновым методом воздействия и филлерами на основе гиалуроновой кислоты с предварительной субцизией. *Медицинский совет*. 2024;18(14):164–176. https://doi.org/10.21518/ms2024-358.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined treatment of atrophic scars using radiofrequency microneedling and hyaluronic acid fillers with subcision

Inessa Kh. Akopyan[1]✉, ines-akopyan@yandex.ru, **Stanislav V. Murakov**[1,2], **Susanna G. Gracheva**[3,4], **Igor N. Bondarenko**[5], **Aleksey V. Timofeyev**[2], **Sergey V. Vasilyev**[6]

[1] Academy of Postgraduate Education of the Federal Clinical Research Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; 9, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia

[2] Lotos 288; 6, Bldg. 1, Garibaldi St., Moscow, 119313, Russia

© Акопян ИХ, Мураков СВ, Грачева СГ, Бондаренко ИН, Тимофеев АВ, Васильев СВ, 2024

[3] Klinika Skulptury Litsa; 183–185A, Moskovskiy Ave., St Petersburg, 196066, Russia
[4] Planeta Krasoty; 9, Bolshoy Kislovskiy Lane, Moscow, 125009, Russia
[5] City Polyclinic No. 7 of Krasnodar; 51, Pushkin St., Krasnodar, 350063, Russia
[6] EYuTs Klinik; 3, Fl. 5, Suite 1, Taganskaya St., Moscow, 109147, Russia

Abstract

Introduction. Atrophic scars may be associated with significant psychological stress and a substantial negative impact on quality of life. Despite the great relevance of the atrophic scars therapy, existing treatment methods do not always provide their complete elimination.

Aim. To study the efficacy of combined therapy of atrophic scars with radiofrequency microneedling (RF-MN), subcision and hyaluronic acid filler injection.

Materials and methods. Ten female patients aged 28–44 years with a clinical diagnosis of atrophic scars were randomly assigned to two groups. Group 1 received RF-MN alone, while Group 2 received a combination treatment comprising RF-MN, subcision, and hyaluronic acid injections. Clinical effectiveness was assessed using the Goodman-Baron scar rating scale and the Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS). Ultrasound was used to determine the changes in dermal thickness. The volume of depressions and skin texture were measured using the Antera 3D®. The safety of the treatment was evaluated by recording adverse events.

Results. The combined method demonstrated superior efficacy compared to RF-MN alone in the majority of efficacy parameters. In Group 2, a statistically significant reduction in Goodman-Baron scale was observed in 100% of patients ($p = 0.026$). 3D measurements of the face demonstrated a more pronounced improvement in skin texture in Group 2 relative to Group 1. Statistically significant changes ($p = 0.027$) in the Face-Q scale were exclusively observed in the group that received the combined treatment. Ultrasonic imaging demonstrated a restoration of dermal thickness following treatment. No serious adverse events were observed. Expected local adverse events (pain, erythema, swelling, and bruising) were mild and resolved spontaneously within 1–7 days.

Conclusion. The combined treatment with RF-MN followed by subcision and hyaluronic acid filler injections demonstrated its efficacy in patients with atrophic scars.

Keywords: atrophic scars, radiofrequency microneedling, subcision, hyaluronic acid, dermal fillers, combination treatment, ultrasound, 3D measurement

For citation: Akopyan IKh, Murakov SV, Gracheva SG, Bondarenko IN, Timofeyev AV, Vasilyev SV. Combined treatment of atrophic scars using radiofrequency microneedling and hyaluronic acid fillers with subcision. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):164–176. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-358.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рубцы – соединительнотканные образования, образующиеся на месте нарушения целостности кожи в результате химических, механических или термических травм, хирургических операций, инвазивных манипуляций и различных заболеваний [1, 2]. Клинико-морфологический тип рубца обусловлен прежде всего избыточной или недостаточной продукцией структурных белков внеклеточного матрикса – коллагена и эластина. Так, атрофические рубцы характеризуются снижением количества и истончением коллагеновых и эластических волокон в результате нарушения физиологических процессов регенерации под действием различных факторов системного и локального характера [3]. По результатам иммуногистохимического исследования показано, что образование атрофической рубцовой ткани является следствием взаимно обусловленных механизмов: деградации коллагеновых и эластических волокон матриксными металлопротеиназами при снижении концентрации их тканевых ингибиторов, а также усиления выработки провоспалительных цитокинов и транскрипционного ядерного фактора каппа B (NF-κB), опосредующих ингибирование клеточной пролиферации и разрушение внеклеточного матрикса [4–6]. Данная гистологическая картина определяет основной клинический признак атрофических рубцов – расположение ниже уровня здоровой кожи.

Атрофические рубцы не представляют опасности для здоровья, однако при локализации на лице и открытых участках тела могут являться причиной психоэмоциональных расстройств, снижения качества жизни и самооценки пациентов. При этом, как показывает морфологическое исследование [7], на долю атрофических рубцов приходится 42,8% всех рубцовых изменений в области лица. Атрофическими являются 61,3% рубцов постакне, 88,0% рубцов, образующихся в результате других дерматологических заболеваний, 28,1% хирургических рубцов и 47,9% рубцов травматического генеза.

Несмотря на большую актуальность вопроса коррекции атрофических рубцовых изменений и глубокое понимание патогенетических аспектов их формирования, к настоящему времени не разработаны стандартизированные схемы лечения, которые обладали бы убедительной доказательной базой и обеспечивали бы полное устранение рубцовых деформаций [8]. Вместе с тем методы, которые применяются в дерматологии и косметологии, за счет стимуляции процессов неоколлагеногенеза, реэпителизации и ремоделирования структур дермы обеспечивают уменьшение глубины рубца, улучшение рельефа кожи и, как следствие, довольно приемлемые эстетические

результаты. Выбор оптимального метода лечения зависит не только от типа рубца, но и от его локализации, клинических характеристик и выраженности изменений [9–11].

Одним из наиболее эффективных методов лечения атрофических рубцов, в особенности характеризующихся большой глубиной, считается субцизия [12], которая включает введение иглы под рубцовый дефект с подсечением фиброзных тяжей, соединяющих дно рубца и подлежащую дерму. В результате контролируемого повреждения при субцизии происходит активация факторов ранозаживления и образование новых коллагеновых волокон и других компонентов внеклеточного матрикса с поднятием дна рубца до уровня здоровой кожи. Для восполнения объема мягких тканей под атрофическим рубцом после разобщения фиброзных тяжей, визуального выравнивания рельефа кожи и усиления пролиферации фибробластов, секретирующих коллаген и неколлагеновые белки, целесообразным представляется применение дермальных филлеров, в том числе на основе гиалуроновой кислоты (ГК) [13–18].

Благоприятный профиль биосовместимости филлеров на основе ГК представлен в исследовании О.М. Капулер и др. [19], в котором введение филлеров MiraLine (Feel Korea Co., Южная Корея) не сопровождалось развитием воспалительной реакции со стороны окружающих тканей. Ультразвуковое исследование (УЗИ), проведенное через 3–4 нед. после процедуры, подтвердило отсутствие фиброзирования, физиологическую интеграцию геля в окружающие ткани и сохранение эффекта аугментации, достигнутого при коррекции. Филлеры MiraLine изготовлены на основе высокомолекулярной ГК неживотного происхождения, полученной путем бактериальной ферментации. Несмотря на минимальное использование сшивающего агента, ГК в филлерах MiraLine характеризуется стабильностью реологических свойств, что определяет предсказуемость эстетического результата. Полная биодеградация филлеров MiraLine под воздействием гиалуронидазы происходит в течение 2–5 мин (в зависимости от объема болюса) с момента введения, что подтверждает безопасность процедуры эстетической коррекции [19].

Особое место среди способов коррекции атрофических рубцов занимают методы энергетического воздействия, отличающиеся высокой эффективностью. Метод игольчатого радиоволнового воздействия (radiofrequency – RF) благодаря объединению преимуществ микронидлинга и радиочастотной технологии позволяет воздействовать на глубокие слои кожи. Активация процессов ремоделирования дермы с образованием новых коллагеновых и эластических волокон осуществляется за счет термического воздействия на дерму радиочастотного электрического тока [9, 20]. Применение в качестве электродов микроигл, через которые проходит радиочастотный импульс, излучаемый непосредственно в ткани дермы, обеспечивает избирательное нагревание кожи на контролируемой глубине 0,5–3,5 мм, а благодаря изоляции поверхности каждой иглы термическое воздействие оказывает только участок на конце иглы, что снижает риск побочных явлений и способствует быстрому восстановлению барьерной функции кожи [20, 21].

Многие исследователи указывают на то, что комплексное лечение обладает более высокой эффективностью по сравнению с применением методов в виде монотерапии [11, 20, 22, 23]. В настоящей работе представлены результаты применения комбинированного метода терапии атрофических рубцов радиочастотным воздействием с последующей субцизией и инъекционным введением имплантатов на основе геля стабилизированной ГК. О перспективности данного комбинированного подхода свидетельствуют высокие показатели эффективности каждого из представленных методов в виде монотерапии.

Для визуализации слоев кожи и динамического контроля результатов лечения широко применяется метод УЗИ высокого разрешения, характеризующийся высокими показателями точности, воспроизводимости и достоверности результатов [24, 25]. Данный метод позволяет в режиме реального времени неинвазивным и безопасным для пациента способом определять толщину слоев дермы, глубину расположения рубца, его жесткость и особенности васкуляризации [26]. В научной литературе опубликовано исследование, в котором с помощью УЗИ показаны отличия в толщине дермы на разных участках лица у женщин молодого и среднего возраста, что необходимо учитывать при выборе глубины энергетического воздействия и при введении филлеров [27]. УЗИ представляет собой надежный метод качественной оценки состояния структур кожи, позволяющий персонифицировать протокол коррекции, снизить риски нежелательных явлений (НЯ) и отслеживать результаты лечения в динамике.

Цель – оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии атрофических рубцов с применением RF, субцизии и филлеров на основе ГК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное открытое рандомизированное исследование эффективности комбинированного метода терапии атрофических рубцов с применением RF, субцизии и инъекционным введением имплантатов на основе геля стабилизированной ГК проводилось на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий (Москва) в 2024 г.

В исследование были включены 10 пациентов женского пола в возрасте 28–44 лет с клиническим диагнозом атрофических рубцов, возникших в результате хирургических операций (n = 1), после разрешения воспалительных элементов акне (n = 8), а также перенесенной ветряной оспы (n = 1). Участие в исследовании было добровольным. Перед началом наблюдения все пациенты, согласившиеся участвовать в исследовании, подписали информированное согласие. К участию не допускались женщины с противопоказаниями к применению исследуемых методов лечения, в период беременности и грудного вскармливания, с острыми воспалительными, инфекционными, хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией,

вирусными гепатитами, туберкулезом, склонностью к формированию гипертрофических и келоидных рубцов. Кроме того, противопоказанием к участию в исследовании являлось наличие небиодеградируемых филлеров и хирургических имплантатов в зоне воздействия.

Пациентов методом рандомизации распределили на 2 группы. Пациенты группы 1 получали 3 процедуры коррекции атрофических рубцов фракционным RF-воздействием с насадкой, оснащенной 25 изолированными позолоченными иглами. Интервал между процедурами составлял 3 нед. В группе 2 через 3 нед. после RF-терапии по аналогичной схеме выполняли субцизию с последующим интрадермальным введением филлера на основе стабилизированной ГК MiraLine Fine (в общем объеме 0,5–1 мл). Субцизию проводили с использованием инъекционной иглы 21G. Перед процедурами RF-терапии и субцизией применялась аппликационная анестезия (крем с лидокаином 2,5% и прилокаином 2,5%). До начала процедур осуществляли сбор анамнеза и визуальную оценку внешнего вида, текстуры и глубины рубцовой ткани. Клиническую эффективность оценивали с помощью валидированной качественно-количественной шкалы оценки рубцов Goodman и Baron и валидированной 5-балльной шкалы общего эстетического улучшения (Global Aesthetic Improvement Scale – GAIS) по оценке врача (Physician GAIS – PGAIS) и пациента (Subject GAIS – SGAIS), где оценке +3 соответствовал ответ «выраженное улучшение», а оценке –3 – «выраженное ухудшение». Кроме того, после завершения лечения пациентам предлагали оценить уровень удовлетворенности результатами с помощью шкалы Face-Q: от +3 – «очень удовлетворен» до –3 – «очень не удовлетворен».

Для определения морфологических характеристик атрофических рубцов, глубины расположения в дерме, толщины и васкуляризации тканей до и после лечения выполнялось УЗИ области коррекции, которое проводили на аппарате LOGIQ e® (GE HealthCare, США) с использованием линейного высокочастотного датчика L8-18I-RS в B-режиме и режиме цветового доплеровского картирования на глубине сканирования 5–20 мм. Определяли эхогенность и эхоструктуру дермы, измеряли толщину неизмененной кожи и кожи в проекции рубца. Для стандартизации протокола исследование проводили при одинаковых настройках режимов на гелевой подушке (на толстом слое геля для минимизации давления датчиком на мягкие ткани).

Измерение линейных размеров, площади поверхностной проекции атрофических рубцов, объема углублений и визуализацию микрорельефа поверхности пораженного участка осуществляли с помощью аппарата трехмерной визуализации Antera 3D® (Miravex Limited, Ирландия). После лечения пациенты проходили 3D-диагностику состояния кожи лица (VISIA) с последующей оценкой врачом эффективности терапии по шкале, где показателю 0–25% соответствовал неудовлетворительный результат лечения при отсутствии улучшений или с минимальным улучшением; показателю 26–50% – удовлетворительный результат в виде умеренного или незначительного улучшения; показателю 51–75% – удовлетворительный результат лечения с заметным улучшением состояния кожи, и показатель 76–100% означал полное или почти полное разрешение всех рубцовых деформаций при высокой степени удовлетворенности пациента.

Оценку безопасности выполняли путем регистрации НЯ на протяжении всего исследования. Для определения интенсивности боли после проведенных процедур лечения использовали визуально-аналоговую шкалу оценки боли пациентом от 0 (отсутствие боли) до 10 (невыносимая боль). Выраженность эритемы и отека пациенты определяли по соответствующей 5-балльной шкале.

В данном исследовании в соответствии с протоколом при оценке двусторонних доверительных интервалов и проверке статистических гипотез использовался общепринятый уровень значимости $\alpha = 5\%$. Проверку интервальных данных на соответствие закону о нормальном распределении проводили с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. В связи с тем что распределение данных было отличным от нормального, описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). В зависимости от показателя применялись следующие непараметрические методы проверки гипотез: U-критерий Манна – Уитни – для сравнения двух независимых количественных или порядковых выборок, T-критерий Уилкоксона – для сравнения двух связанных количественных или порядковых выборок; критерий χ^2 – для сравнения нескольких пропорций либо критерий Фримана – Холтона – в случае недопустимости применения критерия χ^2 Пирсона (проверку на допустимость проводили с помощью теста Симонов – Цай). Согласованность оценок исследователя и пациента оценивали коэффициентом конкордации Кендалла. Для статистических расчетов использовали программы STATISTICA и AtteStat.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно у 30% пациентов наблюдалась умеренная степень тяжести по шкале оценки рубцов Goodman и Baron, у 70% была зарегистрирована выраженная степень тяжести рубцовых изменений. По основным характеристикам группы пациентов перед началом лечения были сопоставимы (статистически значимо не различались при $p > 0,05$).

До лечения между исследуемыми группами не наблюдалось статистически значимых различий по показателям толщины слоя дермы в проекции рубцов. После лечения было отмечено увеличение толщины слоя дермы в проекции рубцов при варьировании индивидуальных изменений в диапазоне от 1,1 до 12,7%. При этом изменение толщины слоя дермы оказалось статистически значимым ($p = 0,028$) только в группе 2, получавшей комбинированное лечение (*табл. 1*). Отсутствие значимой динамики в группе 1 может объясняться в том числе малым объемом выборки.

Исходно не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,500$) между группами в степени тяжести атрофических рубцов по шкале Goodman и Baron (*табл. 2*). Следует отметить, что у пациентов группы 1 после лечения не наблюдалось изменения степени тяжести

● ***Таблица 1.*** Изменение толщины дермы в проекции рубцов в результате лечения
● ***Table 1.*** Post-treatment changes in dermal thickness at the area of atrophic scars

Группа	Показатель	До лечения, мм	После лечения, мм	Изменение индивидуальных значений, %	p* (значимость изменений)
1 (n = 4)	Me	1,63	1,71	+5,5	0,068
	IQR	(1,58–1,66)	(1,68–1,74)	(+2,9...+9,1)	–
2 (n = 6)	Me	1,70	1,76	+2,6	0,028
	IQR	(1,67–1,77)	(1,74–1,78)	(+1,9...+3,4)	–

* p-значение согласно Т-критерию Уилкоксона.

● ***Таблица 2.*** Сравнение групп по снижению степени выраженности рубцов (шкала Goodman и Baron)
● ***Table 2.*** Comparison of reduction in scarring severity (Goodman and Baron scale) between the groups

Группа	Оценка рубцов	До лечения		После лечения		p* (значимость динамики)
		n	%	n	%	
1 (n = 4)	Макулярный (1 балл)	0	0	0	0	>0,999
	Слабый (2 балла)	0	0	0	0	
	Умеренный (3 балла)	2	50	2	50	
	Выраженный (4 балла)	2	50	2	50	
	Медиана балла в группе	3,5		3,5		
2 (n = 6)	Макулярный (1 балл)	0	0	0	0	0,026
	Слабый (2 балла)	0	0	1	17	
	Умеренный (3 балла)	1	17	5	83	
	Выраженный (4 балла)	5	83	0	0	
	Медиана балла в группе	4,0		3,0		
p** (межгрупповое сравнение)		0,500		0,033		–

* p-значение согласно Т-критерию Уилкоксона.
** p-значение согласно критерию Фримана – Холтона.

заболевания: динамика оценок не достигла статистической значимости (p > 0,999). При этом в группе 2 после комбинированного лечения у 100% пациентов было отмечено статистически значимое снижение выраженности рубцов по шкале Goodman и Baron (p = 0,026).

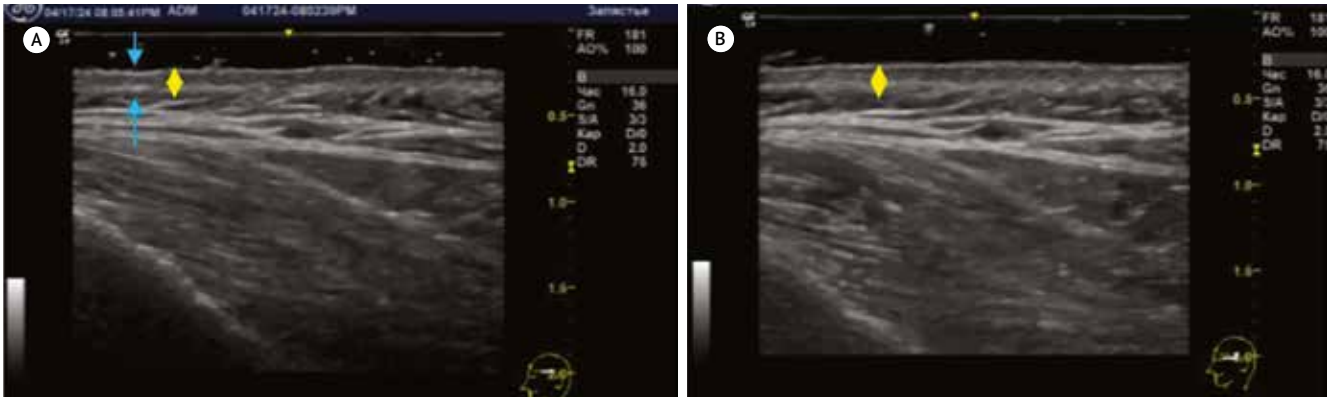
По результатам УЗИ отмечена неоднородность структуры кожи рассматриваемой области с гиперэхогенным эпидермисом, гипоэхогенным сосочковым и гиперэхогенным сетчатым слоем дермы, средняя толщина которой составила 1,67 мм при снижении данного показателя в проекции атрофических рубцов относительно неизмененных участков (1,55 мм). Дерма в области рубцов отличалась от соседних участков, характеризуясь отсутствием дифференцировки на сосочковый и сетчатые слои за счет повышения или понижения эхогенности (*рис. 1A*, *2A*, *3A*). В режиме цветового доплеровского картирования определялись единичные сосудистые структуры на уровне гиподермы. В динамике на фоне лечения наблюдалось изменение УЗ-картины: по эхогенности структуры в проекции рубцов фактически не отличались от участков здоровой кожи, отмечено восстановление толщины дермы (*рис. 1B*, *2B*, *3B*).

Измерение объема углублений и определение текстуры поверхности пораженного участка с помощью аппарата трехмерной визуализации Antera 3D® в группе комбинированной терапии с применением RF, субцизии и филлера на основе ГК показали более выраженное улучшение текстуры кожи по сравнению с группой RF в виде монотерапии (*табл. 3*). Отсутствие статистически значимых различий между группами по размерным показателям рубцов (объем, ширина и глубина) объясняется исключительно малым объемом выборки, поскольку медианные значения демонстрируют явные преимущества комбинированного метода лечения.

Как показали результаты 3D-визуализации (VISIA) и оценки врачом состояния кожи, комбинированный метод характеризовался более высокой эффективностью: если в группе 1 у большей части пациентов (75%) наблюдалось улучшение на 10–25%, то в группе 2 у 50% пациентов было достигнуто улучшение состояния кожи на 26–50%, а у второй половины – на 51–75% (*табл. 4*). Различие между группами по данному показателю было статистически значимым (p = 0,033).

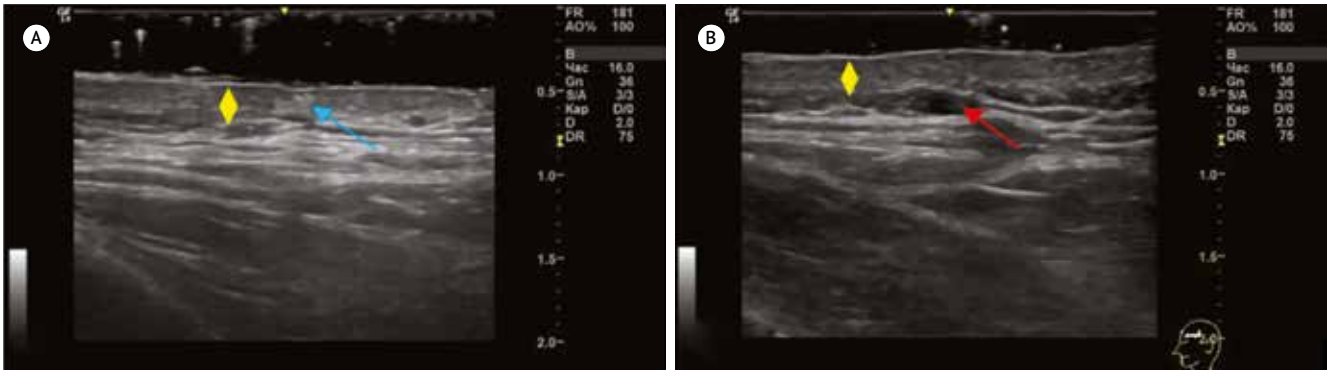
Показатели общего эстетического улучшения по оценке пациента (SGAIS) подтвердили эффективность обоих

● ***Рисунок 1.*** Эхограммы мягких тканей в проекции височной ямки в B-режиме до (A) и после (B) воздействия RF: дерма (желтые стрелки), проекция атрофического рубца (синие стрелки)
● ***Figure 1.*** B-mode ultrasound scans of the temporal area before (A) and after (B) RF treatment: dermis (yellow arrows) and atrophic scar (blue arrows)



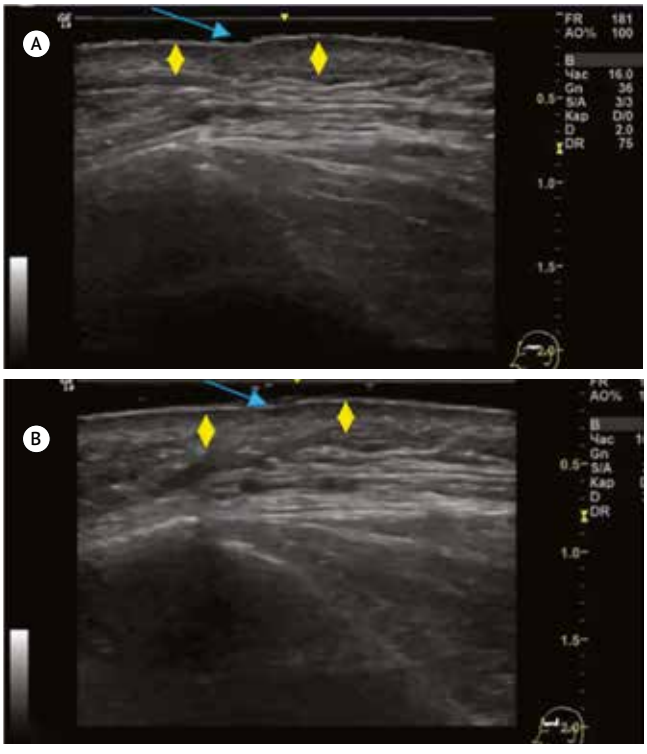
● ***Рисунок 2.*** Эхограммы мягких тканей в проекции височной ямки в B-режиме до (A) и после (B) комбинированного воздействия: дерма (желтые стрелки), участок повышения эхогенности дермы в проекции атрофического рубца (синяя стрелка), анэхогенный филлер субдермально в проекции атрофического рубца (красная стрелка)

● ***Figure 2.*** B-mode ultrasound scans of the temporal area before (A) and after (B) combined treatment: dermis (yellow arrows), hyperechoic dermis at the area of atrophic scar (blue arrow), and subdermal anechoic filler at the area of atrophic scar (red arrow)



● ***Рисунок 3.*** Эхограммы мягких тканей в проекции височной ямки в B-режиме до (A) и после (B) воздействия RF: дерма (желтые стрелки), проекция атрофического рубца (синие стрелки)

● ***Figure 3.*** B-mode ultrasound scans of the temporal area before (A) and after (B) RF treatment: dermis (yellow arrows) and atrophic scar (blue arrows)



методов лечения: в группе монотерапии 100% пациентов отметили улучшение состояния кожи, в то время как большинство пациентов (83%) из группы комбинированной терапии оценили результат лечения как выраженное улучшение (*табл. 5*). Различия между группами по шкале SGAIS были статистически значимыми при p = 0,010. Отсутствие значимых различий между группами по шкале PGAIS, по всей вероятности, объясняется малым объемом выборки, так как оценки пациента и врача были хорошо согласованы (в обеих группах значение коэффициента конкордации не ниже 0,5).

● ***Таблица 3.*** Сравнение групп по 3D-визуализации рубцов (Antera 3D®)

● ***Table 3.*** Comparison of 3D parameters between the groups (Antera 3D®)

Вид оценки, %	Показатель	Группа 1 (n = 4)	Группа 2 (n = 6)	p*
Улучшение текстуры	n	12	15	0,012
	Me	−8,86	−23,08	
	IQR	(−10,88...−5,47)	(−25,00...−18,21)	
Улучшение неровности поверхности	n	12	15	0,004
	Me	−5,56	−14,32	
	IQR	(−6,22...−2,43)	(−17,82...−11,51)	
Объем рубца	n	3	12	0,066
	Me	−3,85	−37,26	
	IQR	(−11,60...−1,93)	(−100,00...−18,53)	
Ширина рубца	n	3	18	0,206
	Me	−13,28	−31,16	
	IQR	(−19,48...−9,48)	(−95,29...−15,88)	
Глубина рубца	n	3	18	0,450
	Me	−10,87	−18,32	
	IQR	(−12,21...−6,14)	(−29,47...−4,20)	

* p-значение согласно U-критерию Манна – Уитни.

Показатели по шкале оценки удовлетворенности пациентов результатами лечения Face-Q на исходном уровне при сравнении двух групп статистически значимо не различались (p = 0,190). По завершении лечения различия между группами были значимы при p = 0,005 (*табл. 6*): если в группе 1 каждый из вариантов оценки «в некоторой степени удовлетворен» и «не удовлетворен» выбрали 50% пациентов, то в группе 2 большинство пациентов (83%) дали ответ «очень удовлетворен». При этом 17% пациентов оценили результат лечения как «удовлетворен». Статистически значимая динамика изменения (p = 0,027) показателей по шкале Face-Q имелась только в группе, получавшей комбинированное лечение.

В ходе исследования серьезных НЯ зарегистрировано не было. По результатам оценки интенсивности

Таблица 4. Сравнение групп по шкале оценок 3D (VISIA)
Table 4. Comparison of 3D (VISIA) parameters between the groups

Улучшение состояния кожи, %	Группа 1 (n = 4)		Группа 2 (n = 6)		p*
	n	%	n	%	
10–25	3	75	0	0	0,033
26–50	1	25	3	50	
51–75	0	0	3	50	
76–100	0	0	0	0	

* p-значение согласно критерию Фримана – Холтона.

Таблица 5. Сравнение групп по шкале GAIS
Table 5. Comparison of GAIS scores between the groups

Оценка по шкале общего эстетического улучшения	Группа 1 (n = 4)		Группа 2 (n = 6)		p*
	n	%	n	%	
Оценка врачом (PGAIS)					
Выраженное улучшение (3 балла)	0	0	4	67	0,066
Улучшение (2 балла)	2	50	2	33	
Без изменений (1 балл)	2	50	0	0	
Ухудшение (–2 балла)	0	0	0	0	
Выраженное ухудшение (–3 балла)	0	0	0	0	
Оценка пациентом (SGAIS)					
Выраженное улучшение (3 балла)	0	0	5	83	0,010
Улучшение (2 балла)	4	100	1	17	
Без изменений (1 балл)	0	0	0	0	
Ухудшение (–2 балла)	0	0	0	0	
Выраженное ухудшение (–3 балла)	0	0	0	0	
Согласованность оценок врача и пациента (коэффициент конкордации Кендалла)**	0,50		0,81		–

* p-значение согласно критерию Фримана – Холтона.
** p-значение согласно критерию χ^2.

боли при выполнении процедур, наличия эритемы, отека и кровоизлияний после лечения сравниваемые методы были сопоставимы (статистически значимо не различались при p > 0,05). Результаты оценки интенсивности боли, а также выраженность эритемы, отека и кровоизлияний, возникших после процедур, представлены в *табл. 7*. Все ожидаемые НЯ самопроизвольно разрешались в течение 1–7 дней.

Таким образом, по большинству анализируемых в исследовании показателей эффективности комбинированное лечение с применением RF, субцизии и филлера на основе ГК превзошло метод лечения на основе монотерапии. При этом сравниваемые методы лечения характеризовались сопоставимыми профилями безопасности.

Таблица 6. Сравнение групп по шкале оценки удовлетворенности результатами лечения Face-Q
Table 6. Comparison of Face-Q scores between the groups

Группа	Оценка пациентом	До лечения		После лечения		p* (значимость динамики)
		n	%	n	%	
1 (n = 4)	Очень удовлетворен	0	0	0	0	0,317
	Удовлетворен	0	0	0	0	
	В некоторой степени удовлетворен	1	25	2	50	
	Не удовлетворен	3	75	2	50	
	Очень не удовлетворен	0	0	0	0	
2 (n = 6)	Очень удовлетворен	0	0	5	83	0,027
	Удовлетворен	0	0	1	17	
	В некоторой степени удовлетворен	0	0	0	0	
	Не удовлетворен	3	50	0	0	
	Очень не удовлетворен	3	50	0	0	
p** (межгрупповое сравнение)		0,190		0,005		–

* p-значение согласно Т-критерию Уилкоксона.
** p-значение согласно критерию Фримана – Холтона.

Таблица 7. Сравнение групп по оценке болезненности, эритемы и отека в зонах коррекции
Table 7. Comparison of procedural pain, post-treatment erythema and edema severities between the groups

Варианты оценки	Группа 1 (n = 4)		Группа 2 (n = 6)		p*
	n	%	n	%	
Интенсивность боли (оценка по 10-балльной визуально-аналоговой шкале)					
Боль отсутствует (0 баллов)	0	0	0	0	0,286
1 балл из 10	0	0	0	0	
2 балла из 10	0	0	1	16,7	
3 балла из 10	2	50	4	66,7	
4 балла из 10	2	50	1	16,7	
Эритема, отек и кровоизлияния					
Отсутствуют	0	0	0	0	0,119
Выражены незначительно	0	0	2	33	
Выражены в легкой степени	2	50	4	67	
Выражены в средней степени	2	50	0	0	
Выраженные эритема и отек	0	0	0	0	

* p-значение согласно критерию Фримана – Холтона.

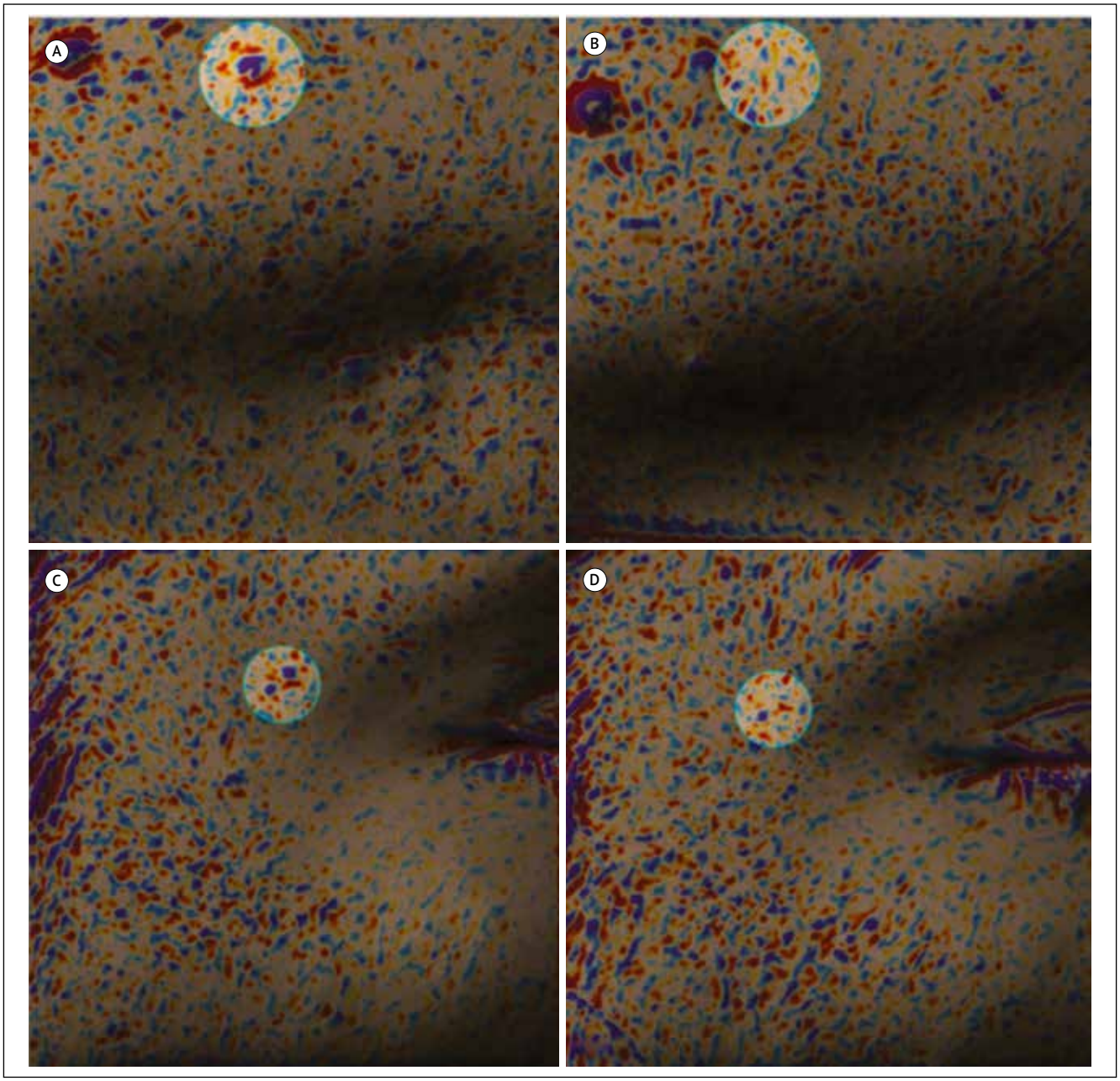
ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования, представленные в настоящей статье, подтверждают положительный терапевтический эффект комбинированного метода коррекции атрофических рубцов различного генеза с применением RF, субцизии и филлера на основе ГК и его преимущество перед RF в виде монотерапии. Сочетанное применение RF, субцизии и инъекций филлера на основе ГК способствует

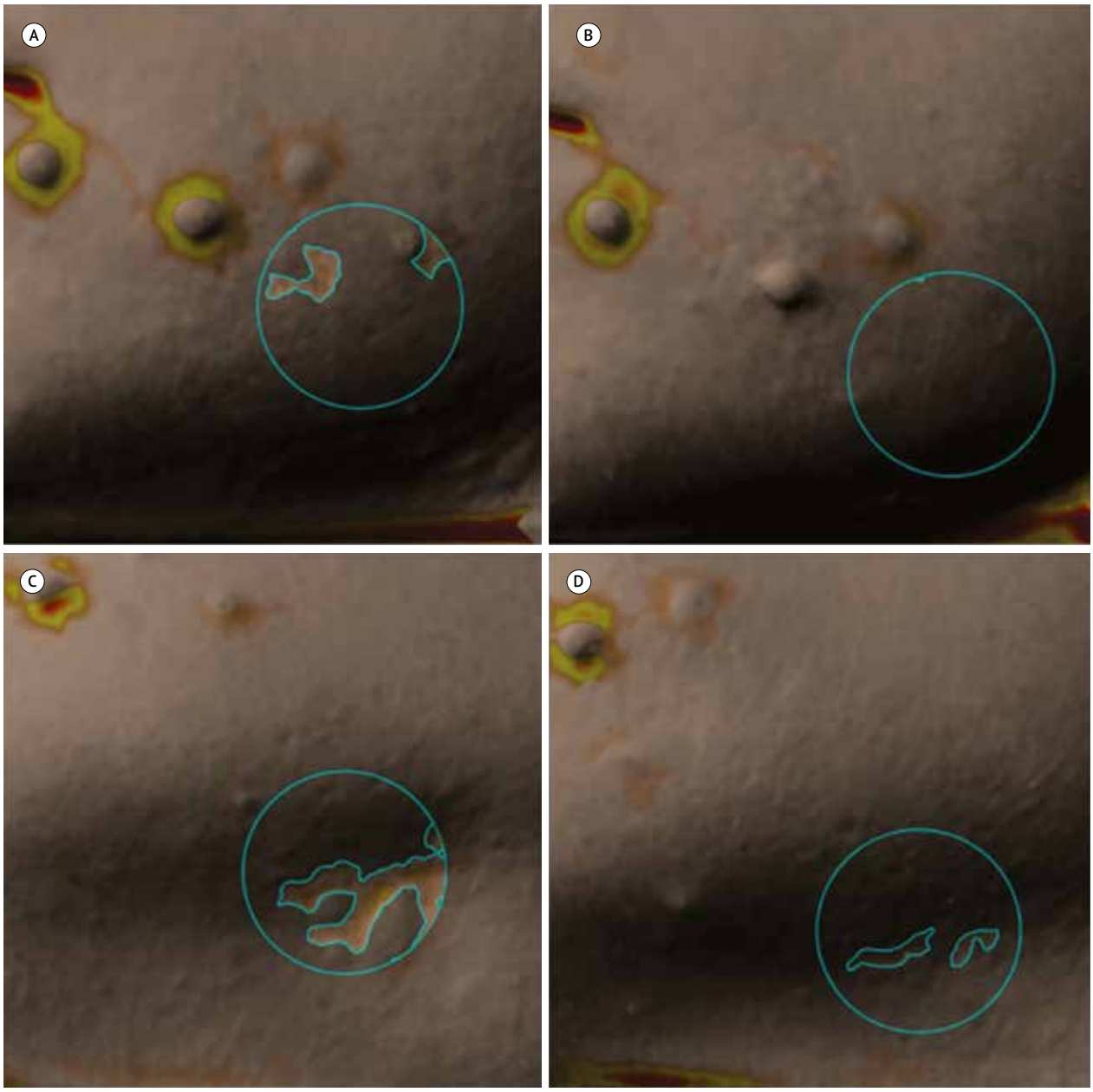
более выраженному снижению степени тяжести атрофических рубцов по шкале Goodman и Baron, чем монотерапия RF. Улучшение клинической картины, подтвержденное результатами УЗИ, позволяет говорить о том, что сочетание RF с субцизией и интрадермальным введением филлера на основе ГК способствует более интенсивной выработке компонентов внеклеточного матрикса и стимуляции процессов регенерации структур эпидермиса и дермы. Результаты анализа на сканирующем аппарате Antera 3D® показывают, что RF в комбинации с субцизией и введением стабилизированной ГК способствует более выраженному улучшению текстуры кожи в области атрофических рубцов (*рис. 4*, *5*), чем выполнение RF в виде монотерапии (*рис. 6*, *7*). Представленные изображения текстуры кожи, ширины и глубины рубцов подтверждают, что комбинированный метод обладает высокой эффективностью и способствует существенному улучшению микрорельефа кожи и уменьшению объема рубцовых углублений, тогда как монотерапия RF характеризуется менее выраженными результатами.

Представленные данные во многом согласуются с результатами предшествующих исследований эффективности используемых методов лечения. Так, в ходе изучения эффективности ГК при коррекции атрофических рубцов различного генеза было выявлено существенное снижение выраженности рубцовых изменений более чем на 50% при отсутствии серьезных и длительно протекающих НЯ [28, 29]. В исследовании A. Hasson и W.A. Romero введение ГК способствовало получению хороших или отличных результатов лечения у 74% пациентов

Рисунок 4. Текстура кожи до (A, C) и после (B, D) лечения атрофических рубцов с применением комбинированного метода
Figure 4. Skin texture before (A, C) and after (B, D) the combined treatment of atrophic scars



● ***Рисунок 5.*** Объем углублений до (A, C) и после (B, D) лечения атрофических рубцов с применением комбинированного метода
● ***Figure 5.*** Volume of skin depressions before (A, C) and after (B, D) the combined treatment of atrophic scars



с атрофическими рубцами на лице, возникшими в результате разрешения воспалительных элементов акне, после укуса собаки, удаления базалиомы и перенесенного лейшманиоза [30]. В другом исследовании при участии пациентов с атрофическими рубцами на коже лица через 90 дней после последней инъекции ГК наблюдалось значимое снижение выраженности атрофических рубцов, а также значимое уменьшение их количества по оценке специалиста, выполнявшего процедуру (−8,1 по сравнению с −2,1; p = 0,00003), и независимого исследователя (−8,0 по сравнению с −1,5; p = 0,00008) [31].

Несмотря на удовлетворительное методологическое качество доказательной базы исследований по изучению эффективности применения филлеров для лечения атрофических рубцов [8], авторы все чаще сходятся во мнении о целесообразности их использования в комбинации с другими методами [32]. В ряде работ подтверждена эффективность применения филлеров после выполнения субцизии. Например, H.M. Ebrahim et al. пришли к выводу о целесообразности сочетания субцизии с интрадермальным введением ГК, сравнив показатели клинического улучшения 40 пациентов с атрофическими рубцами постакне [33]. При коррекции филлером после субцизии значимое улучшение наблюдалось у 94,1% пациентов, тогда как субцизия в виде монотерапии характеризовалась менее выраженными результатами (67,3%). В исследовании M. Dastgheib et al. две процедуры сочетанного применения субцизии и филлера на основе ГК с интервалом в 1 мес. способствовали более значимому снижению выраженности атрофических рубцов постакне по оценке пациента, чем выполнение субцизии

Рисунок 6. Текстура кожи до (A) и после (B) лечения атрофических рубцов RF-воздействием в виде монотерапии
Figure 6. Skin texture before (A) and after (B) treatment of atrophic scars with RF monotherapy

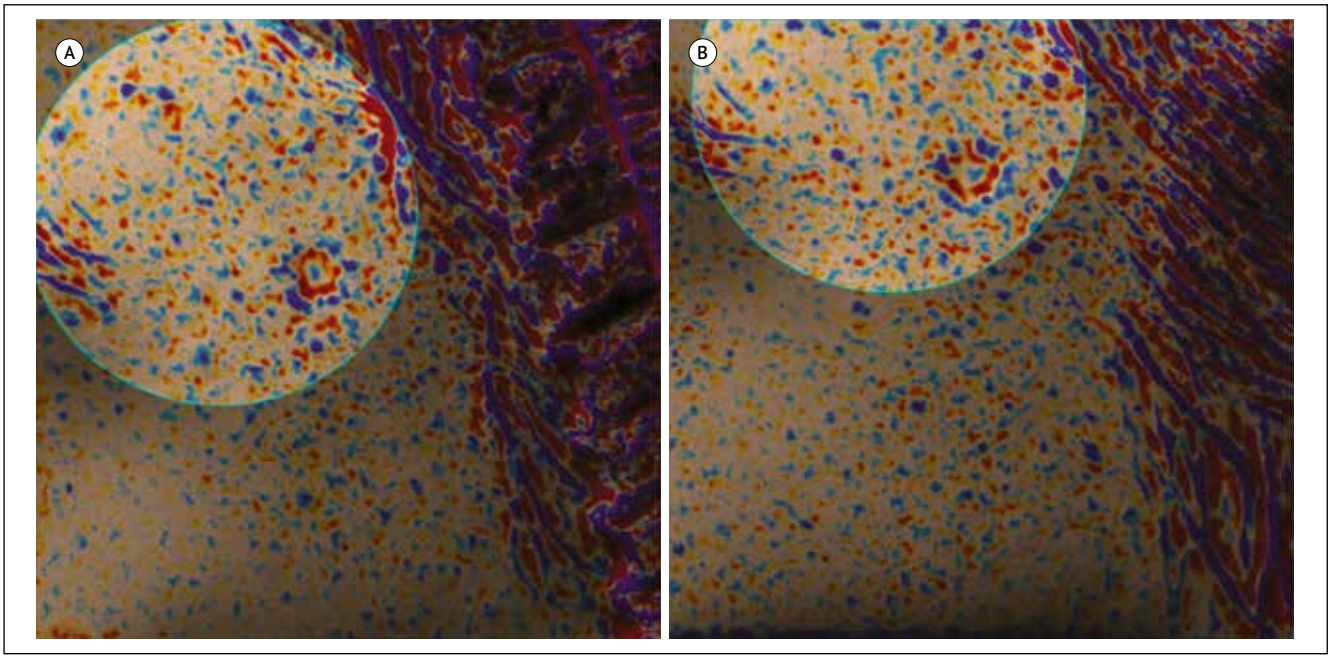
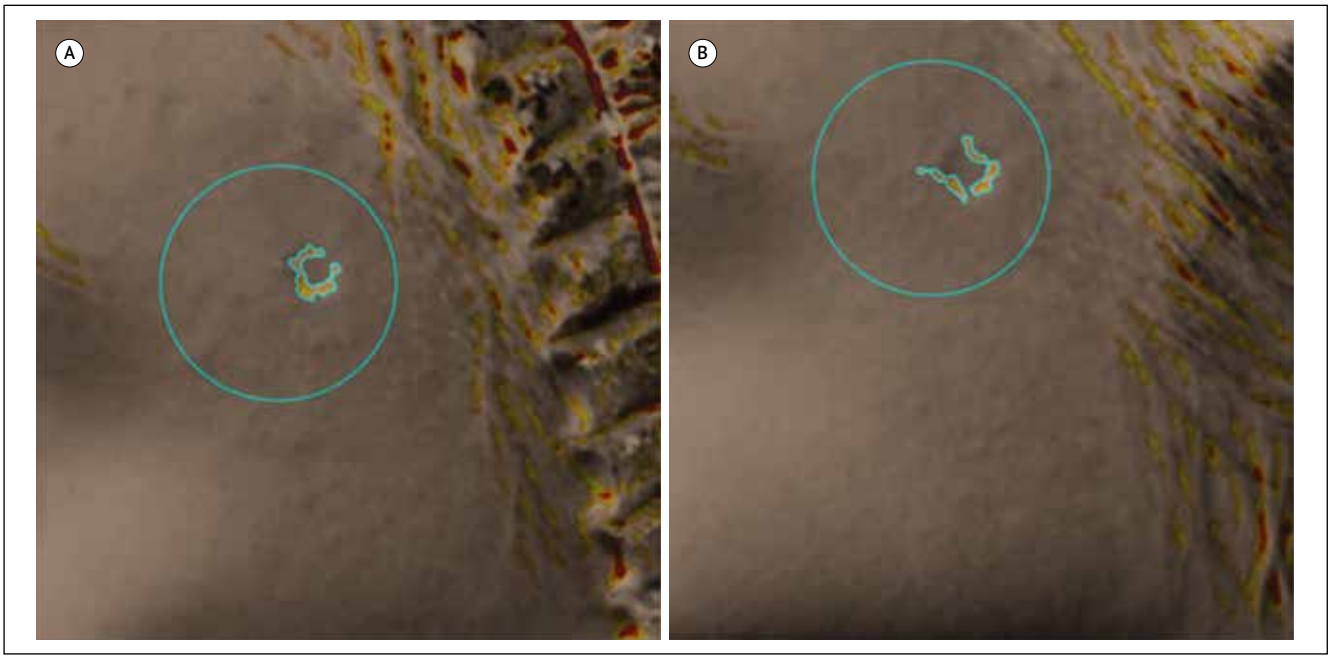


Рисунок 7. Объем углублений до (A) и после (B) лечения атрофических рубцов RF-воздействием в виде монотерапии
Figure 7. Volume of skin depressions before (A) and after (B) treatment of atrophic scars with RF monotherapy



в виде монопроцедуры (p = 0,02) [34]. Другие авторы также отметили выраженное клиническое улучшение при применении рассматриваемой комбинации по сравнению с изолированным использованием субцизии [35].

Комбинированное применение RF и интрадермального введения филлеров на основе ГК подтвердило свою эффективность в эстетической медицине для омоложения лица и коррекции морщин [36–40]. Вместе с тем в литературе представлены ограниченные данные о применении RF в комбинации с ГК с целью коррекции атрофических рубцовых деформаций [41, 42], хотя многочисленные исследования подтверждают эффективность данных методов у пациентов с атрофическими рубцами как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими воздействиями [18, 43–46]. Так, гистологические исследования образцов тканей, полученных после проведения RF у пациентов с атрофическими рубцами постакне, показывают выраженное образование более плотных коллагеновых волокон, повышение выработки трансформирующего фактора бета 1 при снижении экспрессии медиаторов воспаления интерлейкина-8 (ИЛ-8) и NF-κB, что клинически сопровождается значительным снижением степени выраженности

рубцовых изменений и улучшением состояния кожи у 48–100% пациентов [47–53]. Например, у 52 пациентов через 3 мес. после завершения 4 процедур фракционной микроигольчатой RF-терапии медиана степени тяжести атрофических рубцов по шкале Goodman и Baron снизилась с 16 ± 7,6 до 5,6 ± 5,0 балла ($p < 0,01$). При этом снижение оценки по шкале Goodman и Baron не менее чем на 1 балл достигнуто у 73,1% пациентов [49]. В другом исследовании фракционная микроигольчатая RF-терапия превзошла RF-терапию в биполярном режиме при лечении атрофических рубцов постакне при наличии статистически значимой разницы в показателях эффективности лечения по мнению исследователя (Investigator's Global Assessment – IGA) и по шкале клинической оценки рубцов постакне (Échelle d'Évaluation Clinique Des Cicatrices d'Acné – ECCA) [47]. П.С. Колчева и др. подтвердили, что метод RF способствовал более выраженному увеличению толщины эпидермиса и дермы (на 36,69 и 16,22% соответственно; $p < 0,010$ и $p < 0,050$), чем эрбиевый лазер (на 27,74 и 2,73% соответственно; $p < 0,010$ и $p < 0,050$). Данные наблюдения позволили авторам сделать вывод о наличии более выраженной положительной динамики после воздействия RF [54]. По результатам иммуногистохимического анализа, проведенного в рамках исследования по коррекции возрастных изменений кожи, установлено, что RF улучшает качество дермального матрикса и стимулирует синтез эластина и коллагена [55].

Настоящее наблюдение по данным УЗИ демонстрирует увеличение толщины дермы и уменьшение эхогенности в проекции рубцов после монотерапии RF, а также в комбинации с субцизией и ГК, что, по мнению авторов, является отражением процессов синтеза белков и гликозаминогликанов дермального матрикса. В группе пациентов, которым выполняли RF, субцизию и введение филлера на основе ГК, более выраженный визуальный эффект был достигнут за счет сепарации фиброзных тяжей в ходе субцизии и дополнительного механического поднятия дна рубца посредством введения филлера на основе ГК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в статье метод комбинированного лечения атрофических рубцов различного генеза, основанный на проведении курса RF-воздействия с последующей субцизией и введением филлера на основе ГК, подтвердил свою эффективность у пациентов с рубцовыми изменениями указанного морфологического типа. Комбинированный метод превзошел монотерапию по анализируемым показателям эффективности. В частности, у 100% субъектов исследования из группы сочетанного лечения было зафиксировано статистически значимое снижение выраженности атрофических рубцов и высокая удовлетворенность пациентов результатами. УЗ-картина после курса комбинированного лечения свидетельствовала об увеличении толщины слоя дермы, а оценка линейных размеров, площади поверхностной проекции и объема углублений рубцовых изменений подтвердила уменьшение их объема, ширины и глубины. Разработанный метод лечения характеризуется благоприятным профилем безопасности и обеспечивает получение приемлемых эстетических результатов.

Дальнейшие исследования сочетанного применения RF, субцизии и интрадермального введения филлеров на основе ГК позволят подтвердить эффективность и безопасность комбинированного метода, а также возможность его более широкого практического применения.

Поступила / Received 18.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2024
Принята в печать / Accepted 14.08.2024

Список литературы / References

1. Белоусов АЕ. *Очерки пластической хирургии. Т. 1. Рубцы и их коррекция.* СПб.: КОМАНДОР-СПВ; 2005. 128 с.
2. Байтингер ВФ, Пайтян КГ. Морфофункциональные особенности патологических кожных рубцов: состояние вопроса. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* 2013;(1):28–33. Режим доступа: https://journals.tsu.ru/uploads/import/1151/files/1,_2013_web_30.pdf. Baitinger VF, Paityan KG. Morphologic and functional characteristics of pathologic skin scars: state of the art. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery.* 2013;(1):28–33. (In Russ.) Available at: https://journals.tsu.ru/uploads/import/1151/files/1,_2013_web_30.pdf.
3. Moon J, Yoon JY, Yang JH, Kwon HH, Min S, Suh DH. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor-β1 signalling. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1226–1237. https://doi.org/10.1111/bjd.17851.
4. Parks WC, Wilson CL, López-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(8):617–629. https://doi.org/10.1038/nri1418.
5. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:301–311. https://doi.org/10.2147/CCID.S50046.
6. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 2020;10(9):200223. https://doi.org/10.1098/rsob.200223.
7. Kim GH, Lee WJ, Jung JM, Won CH, Chang SE, Lee MW, Moon IJ. Morphological characteristics of facial scars: A retrospective analysis according to scar location, onset, age, and cause. *Int Wound J.* 2024;21(4):e14453. https://doi.org/10.1111/iwj.14453.
8. Abdel Hay R, Shalaby K, Zaher H, Hafez V, Chi CC, Dimitri S et al. Interventions for acne scars. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD011946. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011946.pub2.
9. Zaleski-Larsen LA, Fabi SG, McGraw T, Taylor M. Acne Scar Treatment: A Multimodality Approach Tailored to Scar Type. *Dermatol Surg.* 2016; 42(2 Suppl.):S139–S149. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000746.
10. Alam M, Han S, Pongprutthipan M, Disphanurat W, Kakar R, Nodzenski M et al. Efficacy of a needling device for the treatment of acne scars: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2014;150(8):844–849. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8687.
11. Fife D. Practical evaluation and management of atrophic acne scars: tips for the general dermatologist. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(8):50–57. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168245/.
12. Vempati A, Zhou C, Tam C, Khong J, Rubanowitz A, Tam K et al. Subcision for Atrophic Acne Scarring: A Comprehensive Review of Surgical Instruments and Combinatorial Treatments. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:125–134. https://doi.org/10.2147/CCID.S397888.
13. Ивановская ЕВ, Ан ОИ, Мартьянов АА, Ивановская ЮА, Газитаева ЗИ, Свешникова АН. Теоретическое исследование фармакодинамики поперечно-сшитого продукта высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в межклеточном матриксе. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2023;86(11S):64. https://doi.org/10.30906/ekf-2023-86s-64a. Ivanovskaya EV, An OI, Martyanov AA, Ivanovskaya YuA, Gazitaeva ZI, Sveshnikova AN. Theoretical study of the pharmacodynamics of a cross-linked product of high molecular weight hyaluronic acid in the intercellular matrix. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2023;86(11S):64. (In Russ.) https://doi.org/10.30906/ekf-2023-86s-64a.
14. Болдова АЕ, Ивановская ЕВ, Сидорина АН, Ан ОИ, Мартьянов АА, Ивановская ЮА и др. Фагоцитоз поперечно-сшитых продуктов высокомолекулярной гиалуроновой кислоты клетками человека. В: *XXIV съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: сборник тезисов съезда. Санкт-Петербург, 11–15 сентября 2023 г.* СПб.: ВВМ; 2023. С. 105–106. Режим доступа: https://rusphysiol2023.iephb.ru/wp-content/uploads/2023/11/sbornik-xxiv-sezda.pdf.

15. Almukhadeb E, Binkhonain F, Alkahtani A, Alhunaif S, Altukhaim F, Alekrish K. Dermal Fillers in the Treatment of Acne Scars: A Review. *Ann Dermatol.* 2023;35(6):400–407. https://doi.org/10.5021/ad.22.230.
16. Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Wygonowska E, Placek W. The Immunogenicity of Hyaluronic Fillers and Its Consequences. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:921–934. https://doi.org/10.2147/CCID.S316352.
17. Turlier V, Delalleau A, Casas C, Rouquier A, Bianchi P, Alvarez S et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci.* 2013;69(3):187–194. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.12.006.
18. Levy LL, Zeichner JA. Management of acne scarring, part II: a comparative review of non-laser-based, minimally invasive approaches. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(5):331–340. https://doi.org/10.2165/11631410-000000000-00000.
19. Капулер ОМ, Разумовская ЕА, Мураков СВ, Главнова АМ. Ультразвуковые особенности тканевой интеграции и деградации под воздействием гиалуронидазы филлеров на основе гиалуроновой кислоты. *Клиническая дерматология и венерология.* 2024;23(3):322–331. https://doi.org/10.17116/klinderma202423031322.
Kapuler OM, Razumovskaya EA, Murakov SV, Glavnova AM. Ultrasound characteristics of hyaluronic acid fillers tissue integration and hyaluronidase-mediated degradation. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2024;23(3):322–331. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma202423031322.
20. Tahiliani S, Mysore V, Ganjoo A, Udare S, Rajendran SC, Reddy R et al. Practical Aspects of Acne Scar Management: ASAP 2024. *Cureus.* 2024;16(3):e55897. https://doi.org/10.7759/cureus.55897.
21. Круглова ЛС, Колчева ПА, Корчажкина НБ. Обзор современных методов коррекции рубцов постакне. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018;25(4):155–163. https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-16316.
Kruglova LS, Kolcheva PA, Korchazhkina NB. About modern methods of acne-scars correction. *Journal of New Medical Technologies.* 2018;25(4):155–163. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-16316.
22. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(9):12–23. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749614/.
23. Стенько АГ, Талыбова АМ, Коваленко АА, Стрекозова АЕ. Вопросы эффективной терапии рубцовых деформаций. *Медицинский алфавит.* 2019;2(26):62–66. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-62-66.
Stenko AG, Talybova AM, Kovalenko AA, Strekozova AE. Effective therapy for cicatricial deformities. *Medical Alphabet.* 2019;2(26):62–66. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-62-66.
24. Perry DM, McGrouther DA, Bayat A. Current tools for noninvasive objective assessment of skin scars. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(3):912–923. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181e6046b.
25. Dill-Müller D, Maschke J. Ultrasonography in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(8):689–707. https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06453.x.
26. Бондаренко ИН. Новые возможности применения ультразвукового исследования в эстетической медицине: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021;28(6):73–89. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-73-89.
Bondarenko IN. New outreach of ultrasound in aesthetic medicine: a systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021;28(6):73–89. (In Russ.) https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-73-89.
27. Бондаренко ИН. Ультразвуковая характеристика кожи, мягких тканей лица, шеи, кистей рук у женщин разных возрастных групп: нерандомизированное обсервационное кросс-секционное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021;28(3):16–28. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-16-28.
Bondarenko IN. Ultrasonic diagnosis of skin, facial, neck and hand soft tissue in women of different age: a non-randomised observational cross-sectional study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021;28(3):16–28. (In Russ.) https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-16-28.
28. Artzi O, Cohen S, Koren A, Niv R, Friedman O. Dual-plane hyaluronic acid treatment for atrophic acne scars. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(1):69–74. https://doi.org/10.1111/jocd.12991.
29. Dierickx C, Larsson MK, Blomster S. Effectiveness and Safety of Acne Scar Treatment With Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid Gel. *Dermatol Surg.* 2018;44(1 Suppl.):S10–S18. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001689.
30. Hasson A, Romero WA. Treatment of facial atrophic scars with Esthélis, a hyaluronic acid filler with polydense cohesive matrix (CPM). *J Drugs Dermatol.* 2010;9(12):1507–1509. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21120258/.
31. Siperstein R, Nestor E, Meran S, Grunebaum L. A split-face, blind, randomized placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of hyaluronic acid filler for the correction of atrophic facial scars. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(9):3768–3778. https://doi.org/10.1111/jocd.15153.
32. Clementoni MT, Azzopardi E. Specific Attention Areas in Scar Management: Management of Atrophic Scars. In: Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, Gauglitz GG (eds.). *Textbook on Scar Management: State of the Art Management and Emerging Technologies.* Cham (CH): Springer; 2020, pp. 353–362. https://doi.org/10.1007/978-3-030-44766-3_41.
33. Ebrahim HM, Nassar A, ElKashishy K, Artima AYM, Morsi HM. A combined approach of subcision with either cross-linked hyaluronic acid or threads in the treatment of atrophic acne scars. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(8):3334–3342. https://doi.org/10.1111/jocd.14675.
34. Dastgheib M, Heidari S, Azizipour A, Kavyani M, Lajevardi V, Ehsani AH et al. Investigating the impact of added Profhilo mesogel to subcision versus subcision monotherapy in treating acne scars; a single-blinded, split-face randomized trial. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(6):1992–2000. https://doi.org/10.1111/jocd.16258.
35. Mohammed GF, Al-Dhubaibi MS. Triple steps acne scar revision technique: A new combination therapeutic modality for atrophic acne scars. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(10):4659–4668. https://doi.org/10.1111/jocd.14944.
36. Choi SY, Lee YH, Kim H, Koh HJ, Park SY, Park WS et al. A combination trial of intradermal radiofrequency and hyaluronic acid filler for the treatment of nasolabial fold wrinkles: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;16(1):37–42. https://doi.org/10.3109/14764172.2013.854636.
37. Kim H, Park KY, Choi SY, Koh HJ, Park SY, Park WS et al. The efficacy, longevity, and safety of combined radiofrequency treatment and hyaluronic Acid filler for skin rejuvenation. *Ann Dermatol.* 2014;26(4):447–456. https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.4.447.
38. Ko EJ, Choi HG, Kim H, Park WS, Kim BJ, Kim MN. Novel Treatment Using Intradermal Radiofrequency and Hyaluronic Acid Filler to Correct Marionette Lines. *Ann Dermatol.* 2015;27(3):351–352. https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.3.351.
39. Lolis MS, Goldberg DJ. Radiofrequency in cosmetic dermatology: a review. *Dermatol Surg.* 2012;38(11):1765–1776. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02547.x.
40. Płatkowska A, Korzekwa S, Łukasik B, Zerbinati N. Combined Bipolar Radiofrequency and Non-Crosslinked Hyaluronic Acid Mesotherapy Protocol to Improve Skin Appearance and Epidermal Barrier Function: A Pilot Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(8):1145. https://doi.org/10.3390/ph16081145.
41. Гладько ВВ, Измайлова ИВ. Применение сочетанного метода микронидлинга и радиоволновой терапии и дермального импланта на основе гиалуроновой кислоты для лечения атрофических рубцов в области лица в рамках пост-акне синдрома. *Вестник Медицинского института непрерывного образования.* 2023;3(2):20–23. Режим доступа: https://med.mgupp.ru/wp-content/uploads/2023/06/Вестник_МИНО_2_2023.pdf.
Gladko VV, Izmaylova IV. The use of the combined method of microneedling and radiofrequency therapy and dermal fillers for atrophic scars treatment in the facial area in the context of post-acne syndrome. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education.* 2023;3(2):20–23. (In Russ.) Available at: https://med.mgupp.ru/wp-content/uploads/2023/06/Вестник_МИНО_2_2023.pdf.
42. Талыбова АМ, Стенько АГ, Круглова ЛС. Эффективность комбинированного применения фракционной микроигольчатой RF-терапии и фармафореза гиалуроновой кислоты в лечении пациентов с атрофическими рубцами. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2020;19(1):32–39. https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-1-5.
Talybova AM, Stenko AG, Kruglova LS. The effectiveness of the combined use of fractional microneedle RF-therapy and pharmacophoresis of hyaluronic acid in the treatment of patients with atrophic scars. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2020;19(1):32–39. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-1-5.
43. Cucu C, Butacu AI, Niculae BD, Tiplica GS. Benefits of fractional radiofrequency treatment in patients with atrophic acne scars – Literature review. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(2):381–385. https://doi.org/10.1111/jocd.13900.
44. Bhargava S, Cunha PR, Lee J, Kroumpouzos G. Acne Scarring Management: Systematic Review and Evaluation of the Evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(4):459–477. https://doi.org/10.1007/s40257-018-0358-5.
45. Boen M, Jacob C. A Review and Update of Treatment Options Using the Acne Scar Classification System. *Dermatol Surg.* 2019;45(3):411–422. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001765.
46. Kravvas G, Al-Niaimi F. A systematic review of treatments for acne scarring. Part 1: Non-energy-based techniques. *Scars Burn Heal.* 2017;3:1–17. https://doi.org/10.1177/2059513117695312.
47. Min S, Park SY, Yoon JY, Suh DH. Comparison of fractional microneedling radiofrequency and bipolar radiofrequency on acne and acne scar and investigation of mechanism: comparative randomized controlled clinical trial. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(10):897–904. https://doi.org/10.1007/s00403-015-1601-z.
48. Huang L, Liu Y, Fang W, Liu L, Sun Q, Lin X et al. Efficiency and safety of microneedling fractional radiofrequency in the treatment of Chinese atrophic acne scars: A retrospective study of 3 consecutive treatments with 1-month intervals. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(2):497–504. https://doi.org/10.1111/jocd.15454.
49. Kim CNT, Thi LP, Van TN, Minh PPT, Nguyet MV, Thi ML et al. Successful Treatment of Facial Atrophic Acne Scars by Fractional Radiofrequency Microneedle in Vietnamese Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(2):192–194. https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.002.
50. Nitayavardhana S, Wanitphakdeedecha R, Ng JNC, Eimpunth S, Manuskiatti W. The efficacy and safety of fractional radiofrequency nanoneedle system

in the treatment of atrophic acne scars in Asians. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(7):1636–1641. https://doi.org/10.1111/jocd.13484.
51. Bulbul Baskan E, Akin Belli A. Evaluation of the efficacy of microneedle fractional radiofrequency in Turkish patients with atrophic facial acne scars. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(5):1317–1321. https://doi.org/10.1111/jocd.12812.
52. Elawar A, Dahan S. Non-insulated Fractional Microneedle Radiofrequency Treatment with Smooth Motor Insertion for Reduction of Depressed Acne Scars, Pore Size, and Skin Texture Improvement: A Preliminary Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(8):41–44. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122511/.
53. Cho SI, Chung BY, Choi MG, Baek JH, Cho HJ, Park CW et al. Evaluation of the clinical efficacy of fractional radiofrequency microneedle treatment in acne scars and large facial pores. *Dermatol Surg.* 2012;38(7-1): 1017–1024. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02402.x.
54. Колчева ПС, Талыбова АМ, Стенько АГ. Инновационные методы в лечении пациентов с атрофическими рубцами постакне. *Медицинский алфавит.* 2020;(6):47–51. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-47-51. Kolcheva PS, Talybova AM, Stenko AG. Innovative methods in treatment of patients with atrophic post-acne scars. *Medical Alphabet.* 2020;(6):47–51. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-47-51.
55. Flegontova E, Kreindel M, Vranis NM, Mulholland RS. Correction of age-related changes in the skin at the dermal and subdermal level using radiofrequency macroneedling therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(7):2401–2410. https://doi.org/10.1111/jocd.16361.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Х. Акопян, С.В. Мураков**
Написание текста – **И.Х. Акопян, С.Г. Грачева, И.Н. Бондаренко**
Сбор и обработка материала – **И.Х. Акопян, С.В. Мураков, И.Н. Бондаренко**
Анализ материала – **И.Х. Акопян, С.В. Мураков, С.Г. Грачева, И.Н. Бондаренко, А.В. Тимофеев, С.В. Васильев**
Редактирование – **И.Х. Акопян, С.В. Мураков, С.Г. Грачева, И.Н. Бондаренко, А.В. Тимофеев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Inessa Kh. Akopyan, Stanislav V. Murakov**
Text development – **Inessa Kh. Akopyan, Susanna G. Gracheva, Igor N. Bondarenko**
Collection and processing of material – **Inessa Kh. Akopyan, Stanislav V. Murakov, Igor N. Bondarenko**
Material analysis – **Inessa Kh. Akopyan, Stanislav V. Murakov, Susanna G. Gracheva, Igor N. Bondarenko, Aleksey V. Timofeyev, Sergey V. Vasilyev**
Editing – **Inessa Kh. Akopyan, Stanislav V. Murakov, Susanna G. Gracheva, Igor N. Bondarenko, Aleksey V. Timofeyev**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Акопян Инесса Хачатуровна, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; https://orcid.org/0000-0002-1021-4606; ines-akopyan@yandex.ru
Мураков Станислав Вячеславович, д.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; медицинский директор, заведующий косметологическим центром, врач-косметолог, Лотос 288; 119313, Россия, Москва, ул. Гарибальди, д. 6, корп. 1; https://orcid.org/0000-0003-4330-2570; Stanislav@doctor.com
Грачева Сусанна Генриховна, врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, руководитель, Клиника скульптуры лица; 196066, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 183–185А; врач-косметолог, Планета красоты; 125009, Россия, Москва, пер. Б. Кисловский, д. 9; Susanna.grachev@gmail.com
Бондаренко Игорь Николаевич, д.м.н., заведующий отделением косметологии, Городская поликлиника №7 г. Краснодара; 350063, Россия, Краснодар, ул. Пушкина, д. 51; https://orcid.org/0000-0003-0545-4709; docbin81@gmail.com
Тимофеев Алексей Владимирович, врач-косметолог, Лотос 288; 119313, Россия, Москва, ул. Гарибальди, д. 6, корп. 1; https://orcid.org/0009-0009-1098-3171; dr.alextimofeev@mail.ru
Васильев Сергей Васильевич, д.т.н., профессор, биостатистик, ЭЮЦ Клиник; 109147, Россия, Москва, ул. Таганская, д. 3, эт. 5, п. 1; https://orcid.org/0000-0002-3485-4050; vasilievsenator@gmail.com

Information about the authors:

Inessa Kh. Akopyan, Applicant of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Clinical Research Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; 9, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1021-4606; ines-akopyan@yandex.ru
Stanislav V. Murakov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Clinical Research Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; 9, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia; Medical Director, Head of the Cosmetology Center, Cosmetologist, Lotos 288; 6, Bldg. 1, Garibaldi St., Moscow, 119313, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4330-2570; Stanislav@doctor.com
Susanna G. Gracheva, Dermatovenereologist, Cosmetologist, Head, Klinika Skulptury Litsa; 183–185A, Moskovskiy Ave., St Petersburg, 196066, Russia; Cosmetologist, Planeta Krasoty; 9, Bolshoy Kislovskiy Lane, Moscow, 125009, Russia; Susanna.grachev@gmail.com
Igor N. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Cosmetology Department, City Polyclinic No. 7 of Krasnodar; 51, Pushkin St., Krasnodar, 350063, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0545-4709; docbin81@gmail.com
Aleksey V. Timofeyev, Cosmetologist, Lotos 288; 6, Bldg. 1, Garibaldi St., Moscow, 119313, Russia; https://orcid.org/0009-0009-1098-3171; dr.alextimofeev@mail.ru
Sergey V. Vasilyev, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Biostatistician, EYuTs Klinik; 3, Fl. 5, Suite 1, Taganskaya St., Moscow, 109147, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3485-4050; vasilievsenator@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-354

Клинический случай / Clinical case

Сочетанное применение трегалозы и ботулинического токсина типа А в программах оздоровления кожи REVITOX

Е.А. Разумовская✉, https://orcid.org/0000-0001-7879-6625, ra3umovskaya@mail.ru
Ренессанс-Косметология; 443001, Россия, Самара, ул. Садовая, д. 199

Резюме

В статье представлен разработанный автором протокол REVITOX, предусматривающий сочетанное применение препаратов REVI (нативная гиалуроновая кислота и трегалоза) и ботулинического токсина типа А (БТА) для лечения розацеа и коррекции возрастных изменений лица. Многочисленные исследования подтверждают, что трегалоза обладает выраженным стабилизирующим эффектом в отношении белков, способствует сохранению целостности клеток, проявляет антиоксидантное и ангиопротекторное действие, а также характеризуется способностью к активации аутофагии. В сочетании с доказанными эффектами гиалуроновой кислоты и БТА данные свойства обеспечивают оптимальные условия функционирования клеточных структур, воздействуя на основные механизмы патогенеза розацеа и способствуя уменьшению выраженности возрастных изменений лица за счет устранения динамических и статических морщин, стимуляции неоколлагеногенеза и улучшения механических свойств дермы. Воздействие на многофакторный процесс формирования морщин, повышение увлажненности и эластичности кожи с помощью протокола REVITOX Beauty способствовало получению гармоничных результатов коррекции возрастных изменений периоральной и периорбитальной области со значительным улучшением качества кожи, подтвержденным результатами 3D-диагностики. У пациентов с розацеа после лечения по программе REVITOX Derma отмечено улучшение состояния кожи лица, заметное уменьшение выраженности эритемы и телеангиэктазий, регресс папулопустулезных элементов, повышение увлажненности и эластичности кожи с отсутствием рецидивов заболевания по результатам последующего наблюдения. Дальнейшие исследования сочетанного применения БТА и REVI позволят изучить возможности использования протоколов при других дерматозах, а также в комбинациях с аппаратными и инъекционными методами эстетической коррекции.

Ключевые слова: трегалоза, гиалуроновая кислота, ботулинический токсин типа А, оздоровление кожи, омоложение кожи, розацеа, сочетанное применение

Для цитирования: Разумовская ЕА. Сочетанное применение трегалозы и ботулинического токсина типа А в программах оздоровления кожи REVITOX. *Медицинский совет*. 2024;18(14):177–185. https://doi.org/10.21518/ms2024-354.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combination of trehalose and botulinum toxin type A in REVITOX skin treatment protocols

Elena A. Razumovskaya✉, https://orcid.org/0000-0001-7879-6625, ra3umovskaya@mail.ru
Renessans Kosmetologiya; 199, Sadovaya St., Samara, 443001, Russia

Abstract

This article presents the REVITOX protocol, developed by the author, which includes the combination of REVI products (native hyaluronic acid + trehalose) and botulinum toxin type A (BTA) for the treatment of rosacea and correction of age-related changes. A plethora of studies has demonstrated that trehalose, an exceptional stabilizer of proteins, contributes to maintaining cellular integrity, exhibits antioxidant and angioprotective effects, and has been shown to induce autophagy. In combination with the proven effects of hyaluronic acid and BTA, these properties facilitate the optimal environment for cellular structure functioning, influencing the basic mechanisms of rosacea pathogenesis and mitigating the severity of age-related changes through the balanced elimination of dynamic and static rhytides, stimulation of neocollagenesis and improvement of the mechanical properties of the dermis. By targeting the multifactorial processes of facial aging, improving skin hydration and elasticity, the REVITOX Beauty protocol has ensured the balanced rejuvenation of the perioral and periorbital skin, resulting in a significant improvement in skin quality, as confirmed by the results of 3D diagnostics. After 3 treatment sessions of the REVITOX Derma program, the patients showed a general improvement of facial skin, a visible reduction in erythema and telangiectasia severity, regression of papulopustular elements, enhanced skin hydration and elasticity, and no recurrences at the follow-up. Further studies on the combined use of BTA and REVI will investigate the potential for using these protocols in the treatment of other dermatological conditions, including in combination with energy-based devices and beauty injections.

Keywords: trehalose, hyaluronic acid, botulinum toxin type A, skin revitalization, skin rejuvenation, rosacea, combined treatment

For citation: Razumovskaya EA. Combination of trehalose and botulinum toxin type A in REVITOX skin treatment protocols. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):177–185. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-354.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

© Разумовская ЕА, 2024

ВВЕДЕНИЕ

В течение нескольких десятилетий препараты на основе гиалуроновой кислоты (ГК) уверенно входят в число наиболее популярных средств для инъекционной косметологии[1] [1–3]. Биосовместимость, благоприятный профиль безопасности, низкая степень иммуногенности, а также адаптивные реологические свойства делают ГК одним из самых востребованных средств в арсенале врача-косметолога. Результаты многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* подтверждают омолаживающий и оздоравливающий эффект ГК, реализуемый за счет ее способности к интенсивному удержанию молекул воды в клетках, стимуляции выработки и организации основных компонентов внеклеточного матрикса – коллагена и эластина, а также восполнению объема мягких тканей [1, 3–5]. Вместе с тем ряд авторов обращают особое внимание на целесообразность комбинирования ГК с другими биологически активными соединениями с целью улучшения ее физико-химических свойств, повышения стабильности и терапевтической эффективности [1, 4, 5].

Особого внимания заслуживают комбинации ГК и трегалозы – стабильного невосстанавливающего дисахарида, в котором две единицы глюкозы связаны α-1,1-гликозидной связью. С момента открытия трегалозы в 1832 г. [6] был накоплен внушительный массив данных, касающихся ее физико-химических свойств, природных источников, методов химического синтеза и перспективных областей практического применения. Установлено, что данный дисахарид, отличаясь крайне высокой стабильностью, способствует сохранению целостности клеток за счет предотвращения денатурации белковых структур и замедления скорости агрегации патогенных белков под воздействием различных стрессовых факторов – высыхания, обезвоживания, тепла, холода, окисления, теплового шока и гипоксии [7, 8]. При этом по сравнению с другим дисахаридом – сахарозой – трегалоза обладает более выраженным стабилизирующим эффектом в отношении белков [9].

Многочисленные исследования подтверждают антиоксидантные свойства трегалозы и ее роль в предупреждении и репарации повреждений клеток и белковых структур активными формами кислорода [6, 8, 10, 11], образующимися в результате действия патологических и физиологических факторов, например, в процессе метаболизма, под действием ультрафиолетового излучения, фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов и т. д. В повышенных концентрациях активные формы кислорода вызывают структурные деградации белков и липидов клеточных мембран (фрагментацию пептидных цепей, повреждение белков, модификацию аминокислот и т. д.). Окислительное повреждение компонентов клеток усиливает процесс старения и играет роль в патогенезе воспалительных заболеваний. Трегалоза обеспечивает снижение оксидативного стресса посредством нейтрализации активных форм кислорода и блокирования их взаимодействия с белками и липидами, а также способствует сохранению антиоксидантной активности фермента супероксиддисмутазы и неферментативного трипептида глутатиона [11]. С помощью трегалозы, инкапсулированной в липосомы, удалось достичь выраженного снижения повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) кератиноцитов человека после воздействия ультрафиолетового (УФ) излучения средневолнового диапазона (УФ-В), способного вызывать окислительное карбонилирование белков. По сравнению с другими антиоксидантами (карнозином, эрготионином, аскорбиновой кислотой и α-токоферолом) применение трегалозы способствовало более выраженному ингибированию карбонилирования белков и других маркеров окислительного повреждения ДНК [12].

Не менее значимой с точки зрения терапевтического потенциала трегалозы представляется ее способность к активации аутофагии – механизма утилизации поврежденных структур, белковых агрегантов и продуктов обмена с целью обеспечения контроля синтеза, дифференцировки и трансформации клеток, поддержания метаболического гомеостаза и регуляции иммунных процессов. Выявлено два сигнальных пути, посредством которых трегалоза активирует аутофагические процессы: блокирование транспорта глюкозы и фруктозы с активацией Unc-51-подобной киназы 1, инициирующей аутофагию, и активация фактора транскрипции EB (transcription factor EB, TFEB), основного белка, регулирующего процессы биосинтеза лизосом и генов аутофагии [13, 14]. Установлено, что повышение уровня маркеров аутофагии сопровождается ингибированием матриксных металлопротеиназ, которые способны вызывать разрушение компонентов внеклеточного матрикса [15].

В ряде исследований был подтвержден ангиопротекторный эффект трегалозы, которая посредством ингибирования оксидативного стресса и воспаления в сосудах оказывает мощное протективное действие при возрастном нарушении функций артерий. Так, данный дисахарид позволил улучшить показатели эндотелий-зависимой вазодилатации посредством повышения доступности оксида азота и чувствительности гладких мышц стенок артерий как в модели сосудистой дисфункции на животных, так и у добровольцев среднего и пожилого возраста [16, 17]. Вырабатываемая под действием оксида азота гуанилатциклаза катализирует синтез циклического гуанозинмонофосфата, который вызывает расслабление гладких мышц, расширение кровеносных сосудов и улучшение кровоснабжения.

Представленные выше преимущества трегалозы были реализованы при разработке линейки препаратов на основе высокомолекулярной ГК и трегалозы: Гиалуроновый гель Реви (Revi) стерильный по ТУ 9398-002-85699409-2009, варианты исполнения: РЕВИ (REVI) 1,0%, РЕВИ Стайл (REVI Style) 1,0 %, РЕВИ Силк (REVI Silk) 1,2 %, РЕВИ Стронг (REVI Strong) 1,5 % (РУ № ФСР 2010/08694 от 15.12.2022 г., ООО «ПРАЙМ ЭСТЕТИК», Россия). Благодаря синергизму данных компонентов, препараты REVI позволяют усилить защитные и репаративные свойства клеток за счет стабилизации клеточных мембран и обеспечения благоприятных условий функционирования клеток. Комплексное действие препаратов REVI открывает возможности для их успешного применения у пациентов с дерматологическими заболеваниями,

[1] International Society of Aesthetic Plastic Surgery. 2023. ISAPS International Survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2023. Available at: https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/reports-and-press-releases/global-survey-2023-full-report-and-press-releases/.

например с розацеа – хроническим дерматозом, сопровождающимся расширением сосудов и усилением кровотока в области поражения, неоангиогенезом, увеличением проницаемости сосудов, трансэпидермальной потерей влаги и активацией медиаторов воспаления [18]. Противовоспалительные свойства ГК, ее способность к накоплению влаги в клетках наряду с антиоксидантным и ангиопротекторным действием трегалозы позволят воздействовать на основные механизмы патогенеза розацеа: сосудистые и иммунные нарушения, оксидативный стресс и другие [18–20]. Предусмотренные клиническими рекомендациями [21] методы лечения розацеа с применением топических средств зачастую не дают ожидаемого результата, а прием системных препаратов сопряжен с риском развития побочных эффектов, что определяет целесообразность разработки новых подходов. Например, в ряде исследований была подтверждена эффективность ботулинического токсина типа А (БТА) [20, 22–29]. Благодаря способности регулировать нейропептиды, снижать дегрануляцию тучных клеток и выработку матриксных металлопротеиназ в фибробластах, а также блокировать высвобождение из периферических нервов ацетилхолина, обладающего сосудорасширяющим действием, БТА способствует уменьшению выраженности эритемы, телеангиэктазий, регрессу папулопустулезных элементов, трансэпидермальной потери влаги, обладая благоприятным профилем безопасности [18, 20, 30]. Высокая эффективность БТА и большой терапевтический потенциал препаратов REVI позволяют говорить о перспективности разработки протоколов комбинированного применения данных методов для терапии розацеа.

Возможности сочетанного применения REVI и БТА в программах оздоровления кожи не ограничены розацеа. Ингибируя высвобождение нейротрансмиттеров в пространство между мембранами синапсов, БТА вызывает временное расслабление мимических мышц и способствует коррекции морщин, формирующихся вследствие повышенной мышечной активности [31, 32]. С учетом многофакторного процесса формирования морщин благоприятное влияние ГК, трегалозы и БТА на возрастные изменения определяют целесообразность их комбинированного использования.

В настоящей статье представлен разработанный автором протокол REVITOX, включающий сочетанное применение REVI и БТА для лечения розацеа и коррекции возрастных изменений.

ЛЕЧЕНИЕ РОЗАЦЕА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТОКОЛА REVITOX DERMA

Пациентка И. 50 лет (*рис. 1*) обратилась в клинику с жалобами на покраснение кожи лица в области щек, боковых поверхностей носа и периоральной зоне, сопровождающееся сухостью и шелушением. По результатам клинического осмотра были поставлены диагнозы эритемато-телеангиэктатического подтипа розацеа и периорального дерматита. Со слов пациентки, ранее получала ивермектин и процедуры фотодинамической терапии. В период до начала курса лечения топические средства не использовала. В ходе 3D-диагностики кожи была выявлена гиперемия в области лба, носа, щек и нижней трети лица с выраженным снижением эластичности и увлажненности кожи.

Для лечения данной пациентки была выбрана схема лечения в соответствии с протоколом REVITOX Derma, предусматривающим 3 процедуры внутрикожного введения REVI Silk (ГК 1,2%, трегалоза 0,025%). Во время второй процедуры REVI Silk применялся в комбинации с БТА (abobotulinumtoxinA). 500 ЕД БТА разводили 7,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций и вводили внутрикожно в дозе 2 ЕД на каждую точку. Интервал между процедурами составлял 1 мес. На протяжении курса лечения пациентка не получала системную терапию. Через 1 мес. после 3-й процедуры введения REVI Silk наблюдалось общее улучшение состояния кожи лица, заметное снижение выраженности эритемы наряду с улучшением увлажненности и эластичности кожи (*рис. 2*). При последующем наблюдении в течение 4 мес. отмечено отсутствие рецидивов заболеваний.

Пациентка О. 37 лет (*рис. 3*) в течение 5 лет страдает папулопустулезным подтипом розацеа. Работает видеооператором, вследствие чего подвержена

Рисунок 1. Пациентка И. 50 лет, эритемато-телеангиэктатический подтип розацеа, до лечения
Figure 1. 50-year-old female patient, erythematous-teleangiectatic rosacea, before treatment

Рисунок 2. Разрешение эритемато-телеангиэктатического подтипа розацеа после 3 процедур лечения по протоколу REVITOX Derma
Figure 2. Erythematous-teleangiectatic rosacea resolved after 3 sessions of REVITOX Derma treatment

гипертермии. Ранее назначалась местная и системная терапия без продолжительного эффекта. На момент осмотра наблюдались гиперемия и папулопустулезные высыпания в средней и нижней третях лица. Субъективно отмечала жжение и покалывание в области эритемы. По результатам осмотра и на основе анамнеза поставлен диагноз папулопустулезного подтипа розацеа среднетяжелого течения. 3D-диагностика состояния кожи выявила гиперемию лица, наиболее выраженную в области носа и щек, а также недостаточную увлажненность верхней и средней третей лица. Проведено лечение по протоколу REVITOX Derma, включающему 2 процедуры внутрикожного введения REVI Silk в сочетании с БТА (abobotulinumtoxinA) во время второй процедуры с последующим введением REVI Strong (ГК 1,5%, трегалоза 0,03%). На протяжении лечения пациентка не получала системную терапию. Повторная диагностика кожи лица через 1 мес. после лечения выявила улучшение состояния дермы с повышением увлажненности и уменьшением гиперемии кожи (*рис. 4*). При последующем наблюдении в течение 6 мес. отмечено отсутствие рецидивов заболевания.

● ***Рисунок 3.*** Пациентка О. 37 лет, папулопустулезный подтип розацеа, до лечения
● ***Figure 3.*** 37-year-old female patient, papulopustular rosacea, before treatment

● ***Рисунок 4.*** Улучшение состояния кожи у пациентки О. через 1 мес. после курса лечения по протоколу REVITOX Derma
● ***Figure 4.*** Skin condition improvement, 1 month after REVITOX Derma treatment

КОРРЕКЦИЯ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕРИОРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТОКОЛА REVITOX BEAUTY

Пациентка И. 36 лет обратилась в клинику с целью коррекции возрастных изменений кожи лица (*рис. 5*). С учетом выраженности динамических морщин и недостаточной увлажненности кожи по результатам осмотра и 3D-диагностики кожи было принято решение о проведении коррекции по протоколу REVITOX Beauty. Протокол предусматривает проведение одной процедуры сочетанного введения REVI 1% (ГК 1%, трегалоза 0,02%) и БТА (abobotulinumtoxinA 16 ЕД с каждой стороны) с последующим введением REVI 1% 2 раза с интервалом 1 мес. Введение БТА в латеральной части круговой мышцы глаза обеспечило коррекцию мимических морщин периорбитальной области («гусиных лапок»). Применение REVI 1% в составе протокола REVITOX Beauty позволило улучшить качество кожи и повысить увлажненность зоны вокруг глаз (*рис. 6*).

При проведении ботулинотерапии в периорбитальной области следует помнить, что хемоденервация круговой мышцы глаза, выполняющей лимфодренажную функцию, сопровождается риском отечности, усугубляющимся введением ГК и трегалозы, обладающими способностью к притягиванию молекул воды. В связи с этим коррекция возрастных изменений в периорбитальной области по программе REVITOX Beauty не рекомендована пациентам со склонностью к отекам, выраженными малярными жировыми пакетами, избыточным количеством кожи нижних век и большими объемами филлеров в средней трети лица.

Встречается клиническая ситуация, в которой вследствие возрастного ухудшения капиллярного кровообращения и лимфодренажной функции, разрушения волокон коллагена и эластина статические морщины формируются на фоне выраженного снижения тургора кожи. В этом случае целесообразным является исключение БТА из схемы коррекции и применение протокола только на основе препарата REVI 1% . Например, 3 введения REVI 1% с интервалом 3–4 нед. у пациентки А. 49 лет с низким качеством кожи лица и склонностью к отекам способствовали повышению эластичности и увлажненности кожи, а также снижению выраженности статических морщин (*рис. 7*).

Пациентка Т. 36 лет обратилась в клинику с жалобами на дряблость и сухость кожи лица. Коррекция препаратом REVI 1% по аналогичной схеме способствовала улучшению качества кожи, уменьшению отечности и выраженности гиперпигментации кожи периорбитальной области (*рис. 8*).

● ***Рисунок 5.*** Пациентка И. 36 лет до коррекции возрастных изменений кожи периорбитальной области по протоколу REVITOX Beauty
● ***Figure 5.*** 36-year-old female patient before REVITOX Beauty treatment of periorbital skin ageing

● ***Рисунок 6.*** Результаты коррекции возрастных изменений кожи периорбитальной области по протоколу REVITOX Beauty
● ***Figure 6.*** Periorbital area after the REVITOX Beauty treatment

● ***Рисунок 7.*** Пациентка А. 49 лет до и после 3 процедур коррекции REVI 1%
● ***Figure 7.*** 49-year-old female patient before and after 3 sessions of REVI 1% treatment

● ***Рисунок 8.*** Пациентка Т. 36 лет до и после коррекции кожи периорбитальной области препаратом REVI 1%
● ***Figure 8.*** 36-year-old female patient before and after periorbital skin rejuvenation with REVI 1%

КОРРЕКЦИЯ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕРИОРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТОКОЛА REVITOX BEAUTY

Коррекция губ по протоколу REVITOX Beauty была проведена у 10 пациентов с инволюционными изменениями периоральной области. Применение протокола способствует устранению сухости и шелушения красной каймы губ. Протокол включает введение REVI Style (ГК 1%, трегалоза 0,015%) 1 мл и БТА (abobotulinumtoxinA 4–6 ЕД). Преобладание статической или динамической составляющих в формировании периоральных морщин можно определить как эстетический диссонанс. В случаях, когда основной причиной формирования периоральных морщин является мимическая активность (у более молодых пациентов) требуется 2-этапная коррекция с введением REVI Style (1 мл) и БТА (abobotulinumtoxinA 4–6 ЕД) на первом этапе и REVI Style (1 мл) на втором и третьем этапах (*рис. 9*).

Если формирование периоральных морщин обусловлено в первую очередь качеством кожи, то при статических морщинах (у возрастных пациентов) коррекция может включать только введение REVI Style в 3 этапа с возможным применением БТА на 2-м или 3-м этапах (*рис. 10*).

За счет устранения морщин, повышения увлажненности и улучшения качества кожи после применения протокола REVITOX Beauty удалось получить гармоничные

● ***Рисунок 9.*** Коррекция возрастных изменений в периоральной области по протоколу REVITOX Beauty при выраженной динамической составляющей в формировании морщин
● ***Figure 9.*** REVITOX Beauty protocol of perioral skin rejuvenation (significant dynamic wrinkles)

● ***Рисунок 10.*** Коррекция возрастных изменений в периоральной области по протоколу REVITOX Beauty при выраженной статической составляющей
● ***Figure 10.*** REVITOX Beauty protocol of perioral skin rejuvenation (significant static wrinkles)

● ***Рисунок 11.*** Гармоничные результаты коррекции возрастных изменений периоральной области без аугментации губ
● ***Figure 11.*** Balanced perioral skin rejuvenation without lip augmentation

результаты коррекции возрастных изменений периоральной области, которые отвечают запросу пациентов, предпочитающих устранение возрастных изменений без аугментации губ (*рис. 11*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Утвержденные клинические рекомендации [21] предусматривают различные методы лечения розацеа, включающие как системную терапию (антибактериальные препараты, препараты группы 5-нитроимидазолов, системные ретиноиды, ангиостабилизирующие средства), так и наружные средства (метронидазол, азелаиновая кислота, антибактериальные препараты, топические ингибиторы кальциневрина, бензоилпероксид, топические ретиноиды). Однако при лечении эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа представленные методы не всегда оказываются эффективными. Например, при изучении эффективности наружного применения метронидазола при эритемато-телеангиэктатическом и папулопустулезном подтипах розацеа только у 17% пациентов отмечалось полное устранение воспалительных проявлений. Полное разрешение эритемы и телеангиэктазий было зарегистрировано у 50 и 38% субъектов соответственно [33]. M. Berg и D. W. Edström пришли к выводу о недостаточной эффективности импульсного лазера на красителях при лечении папулопустулезного подтипа заболевания [34].

Клинические примеры, представленные в настоящей работе, наглядно демонстрируют высокую терапевтическую эффективность протоколов REVITOX при лечении розацеа и коррекции инволюционных изменений, обусловленную синергетическим действием трегалозы и БТА. У пациентов с розацеа после 3 процедур лечения по программе REVITOX Derma (REVI Silk, далее REVI Silk и БТА, далее REVI Silk) отмечено общее улучшение состояния кожи лица, заметное снижение выраженности эритемы, повышение увлажненности и эластичности кожи с отсутствием рецидивов заболевания по результатам последующего наблюдения. Основными патогенетическими механизмами розацеа считаются сосудистые

нарушения, воспаление, иммунные нарушения и оксидативный стресс [18–20]. REVI Silk содержит трегалозу, обладающую противовоспалительным, ангиопротекторным и антиоксидантным действием, поэтому применение препарата представляется перспективным направлением в лечении данного заболевания, что подтверждается результатами исследований. Так, у 56 пациентов с эритематозно-телеангиоэктатическим и папулопустулезным подтипами розацеа введение REVI Silk после лечения ивермектином (крем 1%, в течение 2 нед.) и импульсным лазером на красителях позволило обеспечить более выраженное уменьшение выраженности симптомов заболевания и более длительную ремиссию по сравнению с лечением без применения препарата на основе ГК и трегалозы. Будучи сильным антиоксидантом, трегалоза обеспечивает надежную защиту эндотелия сосудов от последствий перекисного окисления липидов: повреждения сосудистой стенки, разрушения клеточных мембран эритроцитов, снижения вязкоэластических свойств мембран эндотелия, а также их структурной и функциональной дестабилизации [35]. В другом исследовании трегалоза способствовала уменьшению выраженности воспалительной реакции, предупреждала развитие перекисного окисления липидов в мышиных макрофагах, а также устраняла спазм сосудов на модели субарахноидального кровотечения посредством ингибирования выработки эндотелина-1 [36]. Кроме того, трегалоза проявила себя в качестве индуктора аутофагии в клетках роговицы человека и способствовала снижению стресс-опосредованной экспрессии провоспалительных цитокинов [37].

БТА со своей стороны ингибирует высвобождение ацетилхолина, предотвращая расширение кровеносных сосудов дермы. Кроме того, ботулинический токсин обладает способностью модулировать активацию нейропептидов, среди которых вазоактивный интестинальный полипептид, играющий не менее важную роль в вазодилатации, чем ацетилхолин [26, 27]. На животной модели розацеа было доказано, что в основе противовоспалительного действия БТА лежит его способность подавлять экспрессию биомаркеров розацеа и дегрануляцию тучных клеток, играющих роль в развитии эритематозных и воспалительных проявлений заболевания [30]. В одном из клинических исследований БТА способствовал не только статистически значимому снижению выраженности эритемы ($p < 0,01$ через 4 и 8 нед.), но и повышению увлажненности кожи ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем [26].

Эффективность трегалозы и БТА в коррекции возрастных изменений лица также подтверждена результатами исследований. Так, после 2 процедур введения REVI Strong с интервалом 1 мес. 20 женщинам (средний возраст 45,1 ± 7,3 года) было отмечено положительное влияние препарата на клинические признаки старения с повышением упругости кожи, снижением выраженности морщин и увеличением плотности дермы по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) [38]. В исследовании Е.А. Чайковской и др. после коррекции возрастных изменений препаратом на основе трегалозы и ГК (3 внутрикожных инъекции с интервалом в 30 ± 7 дней) показатель удовлетворенности состоянием кожи (общая оценка по шкале удовлетворенности состоянием кожи FACE-Q Satisfaction With Skin) у пациентов со 2–3-й стадиями фотостарения по Глогау увеличился на 46,89% ($p = 0,001$) [39]. Авторы другого исследования также пришли к выводу о положительном влиянии препаратов REVI на увлажненность и эластичность кожи у пациентов с признаками фотостарения и возрастных изменений кожи вокруг глаз [40]. После курсового применения REVI Silk и REVI 1% (по 3 процедуры с интервалом 1 мес.) было отмечено статистически значимое повышение показателей увлажненности и эластичности кожи по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$).

Препараты REVI обеспечивают эффективную коррекцию возрастных изменений кожи, улучшение ее микрорельефа и повышение тонуса за счет дополнительного увлажнения и предотвращения последствий оксидативного стресса. Происходит нейтрализация свободных радикалов, ингибирование процессов перекисного окисления липидов, обеспечение лимфодренажной функции и повышение микроциркуляции [35]. Повышение выработки компонентов внеклеточного матрикса способствует улучшению механических свойств дермы. Образуя межмолекулярные связи с молекулами ГК, трегалоза обеспечивает упорядочивание структуры геля и стабилизации нативной ГК, которая не подвергается сшиванию. Таким образом, трегалоза стабилизирует ГК, способствуя замедлению ее биодеградации и обеспечивая сохранение терапевтического эффекта до 6 мес. [38].

ВЫВОДЫ

Протоколы REVITOX, предусматривающие сочетанное применение БТА и препаратов REVI на основе нативной высокомолекулярной ГК и трегалозы, обеспечивают реализацию комплексного подхода к лечению дерматозов и коррекции возрастных изменений. У пациентов с розацеа применение протокола REVITOX Derma способствовало снижению выраженности эритемы и улучшению состояния кожи с повышением ее увлажненности и эластичности.

Использование протокола REVITOX Beauty позволяло уменьшить выраженность возрастных изменений лица за счет гармоничного устранения динамических и статических морщин, стимуляции неоколлагеногенеза и улучшения механических свойств дермы. 3D-диагностика подтверждает, что сочетание БТА и REVI способствует повышению увлажненности, улучшению микрорельефа и эластичности кожи.

Дальнейшие исследования сочетанного применения БТА и REVI позволят изучить возможности использования протоколов при других дерматозах, а также в комбинациях с аппаратными и инъекционными методами эстетической коррекции.

Поступила / Received 17.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2024
Принята в печать / Accepted 21.06.2024

Список литературы / References

1. Juncan AM, Moisă DG, Santini A, Morgovan C, Rus LL, Vonica-Țincu AL, Loghin F. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules.* 2021;26(15):4429. https://doi.org/10.3390/molecules26154429.
2. Iaconisi GN, Lunetti P, Gallo N, Cappello AR, Fiermonte G, Dolce V, Capobianco L. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications—A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10296. https://doi.org/10.3390/ijms241210296.
3. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol.* 2018;120(Pt B):1682–1695. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188.
4. Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules.* 2021;11(10):1518. https://doi.org/10.3390/biom11101518.
5. Fanian F, Deutsch JJ, Bousquet MT, Boisnic S, Andre P, Catoni I et al. A hyaluronic acid-based micro-filler improves superficial wrinkles and skin quality: a randomized prospective controlled multicenter study. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2216323. https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2216323.
6. Феофилова ЕП, Усов АИ, Мысякина ИС, Кочкина ГА. Трегалоза: особенности химического строения, биологические функции и практическое значение. *Микробиология.* 2014;83(3):271–283. https://doi.org/10.7868/S0026365614020074.
   Feofilova EP, Usov AI, Mysyakina IS, Kochkina GA. Trehalose: Chemical Structure, Biological Functions and Practical Value. *Mikrobiologiya.* 2014;83(3):271–283. (In Russ.) https://doi.org/10.7868/S0026365614020074.
7. Хорошинина ЛП. Трегалоза – дисахарид, сохраняющий жизнь. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;198(2):139–147. Режим доступа: https://www.nogr.org/jour/article/view/1877.
   Khoroshinina LP. Trehalose is a Life-Saving Sugar. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022;198(2):139–147. (In Russ.) Available at: https://www.nogr.org/jour/article/view/1877.
8. Jain NK, Roy I. Effect of trehalose on protein structure. *Protein Sci.* 2009;18(1):24–36. https://doi.org/10.1002/pro.3.
9. Ahlgren K, Olsson C, Ermilova I, Swenson J. New insights into the protein stabilizing effects of trehalose by comparing with sucrose. *Phys Chem Chem Phys.* 2023;25(32):21215–21226. https://doi.org/10.1039/D3CP02639F.
10. Kuczyńska-Wiśnik D, Stojowska-Swędrzyńska K, Laskowska E. Intracellular Protective Functions and Therapeutical Potential of Trehalose. *Molecules.* 2024;29(9):2088. https://doi.org/10.3390/molecules29092088.
11. Benaroudj N, Lee DH, Goldberg AL. Trehalose Accumulation during Cellular Stress Protects Cells and Cellular Proteins from Damage by Oxygen Radicals. *J Biol Chem.* 2001;276(26):24261–24267. https://doi.org/10.1074/jbc.M101487200.
12. Emanuele E, Bertona M, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Lucia A. Protective effect of trehalose-loaded liposomes against UVB-induced photodamage in human keratinocytes. *Biomed Rep.* 2014;2(5):755–759. https://doi.org/10.3892/br.2014.310.
13. Maruf A, Milewska M, Varga M, Wandzik I. Trehalose-Bearing Carriers to Target Impaired Autophagy and Protein Aggregation Diseases. *J Med Chem.* 2023;66(23):15613–15628. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01442.
14. Xiao B, Huang H, Li L, Hou L, Yao D, Mo B. Trehalose inhibits proliferation while activates apoptosis and autophagy in rat airway smooth muscle cells. *Acta Histochem.* 2021;123(8):151810. https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151810.
15. Li L, Chen H, Chen X, Chen S, Gu H. Trehalose Protects Keratinocytes against Ultraviolet B Radiation by Activating Autophagy via Regulating TIMP3 and ATG9A. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:9366494. https://doi.org/10.1155/2022/9366494.
16. Kaplon RE, Hill SD, Bispham NZ, Santos-Parker JR, Nowlan MJ, Snyder LL et al. Oral trehalose supplementation improves resistance artery endothelial function in healthy middle-aged and older adults. *Aging (Albany NY).* 2016;8(6):1167–1183. https://doi.org/10.18632/aging.100962.
17. LaRocca TJ, Henson GD, Thorburn A, Sindler AL, Pierce GL, Seals DR. Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing. *J Physiol.* 2012;590(14):3305–3316. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.229690.
18. Chen C, Wang P, Zhang L, Liu X, Zhang H, Cao Y, Wang X, Zeng Q. Exploring the Pathogenesis and Mechanism-Targeted Treatments of Rosacea: Previous Understanding and Updates. *Biomedicines.* 2023;11(8):2153. https://doi.org/10.3390/biomedicines11082153.
19. Дрождина МБ, Бобро ВА. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022;98(5):90–97 https://doi.org/10.25208/vdv1310.
   Drozhdina MB, Bobro VA. Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2022;98(5):90–97. (In Russ.) https://doi.org/10.25208/vdv1310.
20. Alsaati AA, Alsaadoun D, Kinkar LI, Alkhamis RS, Ahmed WA, Almathami AH. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A for the Treatment of Rosacea: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(12):e51304. https://doi.org/10.7759/cureus.51304.
21. Кубанов АА, Аравийская ЕР, Самцов АВ, Кондрахина ИН, Махакова ЮБ, Ласеев ДИ. *Розацеа: клинические рекомендации.* М.; 2020. 34 с. Режим доступа: https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/.
22. He G, Yang Q, Wu J, Huang Y, Zheng H, Cheng H. Treating rosacea with botulism toxin: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(1):44–61. https://doi.org/10.1111/jocd.15962.
23. Al-Niaimi F, Glagoleva E, Araviiskaia E. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin TYPE-A in the treatment of rosacea-associated erythema and flushing. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13976. https://doi.org/10.1111/dth.13976.
24. Friedman O, Koren A, Niv R, Mehrabi JN, Artzi O. The toxic edge – A novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea. *Lasers Surg Med.* 2019;51(4):325–331. https://doi.org/10.1002/lsm.23023.
25. Katoch S, Barua T, Barua K. Role of botulinum toxin in the management of topical corticosteroid induced rosacea like dermatitis: A case report. *Indian Dermatol Online J.* 2022;13(3):395–397. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_495_21.
26. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, Hur MS, Han SH, Lee YW et al. Assessment of Skin Physiology Change and Safety After Intradermal Injections With Botulinum Toxin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Pilot Study in Rosacea Patients With Facial Erythema. *Dermatol Surg.* 2019;45(9):1155–1162. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001819.
27. Lewandowski M, Świerczewska Z, Barańska-Rybak W. Off-Label Use of Botulinum Toxin in Dermatology – Current State of the Art. *Molecules.* 2022;27(10):3143. https://doi.org/10.3390/molecules27103143.
28. Luque A, Rojas AP, Ortiz-Florez A, Perez-Bernal J. Botulinum Toxin: An Effective Treatment for Flushing and Persistent Erythema in Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14(3):42–45. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8021409/.
29. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Use of Botulinum Toxin in Treating Rosacea: A Systematic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:407–417. https://doi.org/10.2147/CCID.S307013.
30. Choi JE, Werbel T, Wang Z, Wu CC, Yaksh TL, Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *J Dermatol Sci.* 2019;93(1):58–64. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.12.004.
31. Gart MS, Gutowski KA. Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. *Clin Plast Surg.* 2016;43(3):459–471. https://doi.org/10.1016/j.cps.2016.03.003.
32. Carruthers JDA, Glogau RG, Blitzer A. Advances in facial rejuvenation: botulinum toxin type A, hyaluronic acid dermal fillers, and combination therapies – consensus recommendations: *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(5 Suppl):5S–30S. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31816de8d0.
33. Tirnaksiz F, Kayiş A, Çelebi N, Adişen E, Erel A. Preparation and Evaluation of Topical Microemulsion System Containing Metronidazole for Remission in Rosacea. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2012;60(5):583–592. https://doi.org/10.1248/cpb.60.583.
34. Berg M, Edström DW. Flashlamp pulsed dye laser (FPDL) did not cure papulopustular rosacea. *Lasers Surg Med.* 2004;34(3):266–268. https://doi.org/10.1002/lsm.10254.
35. Чеботарева ЮЮ, Тонаканян БМ, Привалова ЕГ. Сочетанный протокол лечения розацеа с использованием импульсного лазера на красителях и дермального биорепаранта с трегалозой. *Клиническая дерматология и венерология.* 2023;22(5):616–624. https://doi.org/10.17116/klinderma202322051616.
   Chebotareva YuYu, Tonakanyan BM, Privalova EG. Combined rosacea treatment protocol using a pulsed dye laser and a dermal bioreparant with trehalose. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2023;22(5):616–624. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma202322051616.
36. Echigo R, Shimohata N, Karatsu K, Yano F, Kayasuga-Kariya Y, Fujisawa A et al. Trehalose treatment suppresses inflammation, oxidative stress, and vasospasm induced by experimental subarachnoid hemorrhage. *J Transl Med.* 2012;10(1):80. https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-80.
37. Panigrahi T, Shivakumar S, Shetty R, D'souza S, Nelson EJR, Sethu S, Jeyabalan N, Ghosh A. Trehalose augments autophagy to mitigate stress induced inflammation in human corneal cells. *Ocul Surf.* 2019;17(4):699–713. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.08.004.
38. Королькова ТН, Амбарцумян ЛЛ, Шепилова ИА. Роль трегалозы в продолжительности клинического эффекта биоревитализантов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(2):240. https://doi.org/10.17116/klinderma202019021240.
   Korolkova TN, Ambartsumyan LL, Shepilova IA. The role of trehalose in the duration of the clinical effect of biorevitalizants. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2020;19(2):240–248. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma202019021240.
39. Чайковская ЕА, Родина ЮА, Мантурова НЕ, Стенько АГ. Оценка пациентами эффективности курса процедур биоревитализации кожи лица: проспективное исследование. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2023;(4):93–100. https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304193.

Chaikovskaya EA, Rodina YuA, Manturova NE, Stenko AG. Patient assessment of effectiveness of facial skin biorevitalization procedures: a prospective study. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2023;(4):93–100. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304193.
40. Кислицына АИ, Наумчик ГА. Интрадермальные инъекции препаратов с трегалозой с целью улучшения качества кожи: результаты клинических наблюдений. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(3):361–367. https://doi.org/10.17116/klinderma202221031361.
Kislitsyna AI, Naumchik GA. Intradermal injections of trehalose products to improve skin quality: clinical findings. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2022;21(3):361–367. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma202221031361.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторе:

Разумовская Елена Александровна, врач-косметолог, пластический хирург, главный врач, Ренессанс-Косметология; 443001, Россия, Самара, ул. Садовая, д. 199; ra3umovskaya@mail.ru

Information about the author:

Elena A. Razumovskaya, Aesthetic Physician, Plastic Surgeon, Medical Director, Renessans Kosmetologiya; 199, Sadovaya St., Samara, 443001, Russia; ra3umovskaya@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-254

Оригинальная статья / Original article

Эпидемиологические особенности микозов ногтей, кожи стоп и кистей в Пермском крае

В.В. Новикова, https://orcid.org/0000-0003-4475-4421, vvnperm@yandex.ru

Пермская государственная фармацевтическая академия; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2

Резюме

Введение. Микозы кожных покровов и их производных – одна из самых распространенных групп грибковых инфекций. Поражение ногтей и кожи стоп и кистей занимает ведущее место в структуре данной патологии. Эти заболевания отличают длительное течение и зачастую неэффективная терапия. Онихомикозы и грибковое поражение кожи стоп и кистей характеризуются определенными эпидемиологическими особенностями и имеют разнообразную этиологию.

Цель. Изучить эпидемиологические особенности микозов ногтей, кожи стоп и кистей по данным ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» г. Перми за 10-летний период для оптимизации выявления и дальнейшей терапии данной патологии.

Материалы и методы. Для исследования были использованы статистические данные Краевого клинического кожно-венерологического диспансера г. Перми. Проанализированы данные по состоянию на период 2012–2021 гг. для оценки динамики распространенности микозов кожи и ногтей стоп и кистей, их этиологической структуры. Учитывались случаи, зафиксированные при непосредственном обращении пациентов. Для лабораторного подтверждения микозов использовался культуральный метод.

Результаты и обсуждение. Проанализировано количество случаев микозов кожи и ногтей стоп и кистей за период с 2012 по 2021 г. Установлено, что доля данной патологии в структуре поверхностных микозов в среднем составляла 49,9%. Существенной динамики количества зафиксированных случаев грибкового поражения указанной локализации за анализируемый период не наблюдалось. Данная патология чаще отмечалась у лиц женского пола, чем у лиц мужского пола на протяжении всего исследуемого периода. Наиболее значимыми этиологическими факторами были представители *Trichophyton spp., Candida spp*., а также плесневые грибы. Отмечается изменение этиологической структуры микозов ногтей, кожи стоп и кистей за наблюдаемый период: имеется четкая тенденция к уменьшению доли дерматофитов и увеличению доли дрожжевых грибов.

Заключение. Подтверждена актуальность изучаемой группы микозов на примере территории Пермского края. Основной причиной грибкового поражения ногтей и кожи стоп и кистей являлись представители дерматофитов и грибы рода *Candida*. Рекомендуется акцентировать внимание на выявлении данной патологии у лиц мужского пола при проведении профилактических осмотров в связи с низкой частотой их обращаемости к медицинским специалистам.

Ключевые слова: микозы ногтей и кожи стоп и кистей, эпидемиологические особенности, этиология, дерматофиты, *Candida spp.*

Благодарности: Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО ПГФА (тема №720000Ф.99.1.БН62АБ05000), 2024 г. Автор выражает признательность заведующей бактериологической лабораторией ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» г. Перми М.В. Кучевасовой за предоставленные статистические данные, касающиеся подтвержденных случаев микозов ногтей, кожи стоп и кистей.

Для цитирования: Новикова ВВ. Эпидемиологические особенности микозов ногтей, кожи стоп и кистей в Пермском крае. *Медицинский совет*. 2024;18(14):186–191. https://doi.org/10.21518/ms2024-254.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Epidemiological characteristic of nails, skin of the feet and hands mycoses in the Perm region

Valentina V. Novikova, https://orcid.org/0000-0003-4475-4421, vvnperm@yandex.ru

Perm State Pharmaceutical Academy; 2, Polevaya St., Perm, 614990, Russia

Abstract

Introduction. Mycoses of the skin and their derivatives are one of the most common groups of fungal infections. Lesion to the nails and skin of the feet and hands occupies a leading place in the structure of this pathology. These diseases are characterized by a long course and often ineffective therapy. Onychomycosis and fungal infections of the skin of the feet and hands are characterized by certain epidemiological features and have a diverse etiology.

Aim. To study of the epidemiological characteristic of mycoses of the nails, skin of the feet and hands according to the data of the Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary of Perm over a ten-year period to optimize the detection and further treatment of this pathology

Materials and methods. For the study, statistical data from the Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary in Perm were used. Data were analyzed for the period 2012–2021 to assess the dynamics of the prevalence of mycoses of the skin and nails of the feet and hands, their etiological structure. Cases recorded during direct patient contact were taken into account. For laboratory confirmation of mycoses, a culture method was used.

© Новикова ВВ, 2024

Results and discussion. The number of cases of mycoses of the skin and nails of the feet and hands for the period from 2012 to 2021 was analyzed. It was established that the share of this pathology in the structure of superficial mycoses averaged 49.9%. There was no significant dynamics in the number of recorded cases of fungal infection of this location during the analyzed period. This pathology was more often observed in females than in males throughout the study period. The most significant etiological factors were representatives of *Trichophyton spp., Candida spp.,* as well as molds. There has been a change in the etiological structure of mycoses of the nails, skin of the feet and hands over the observed period: there is a tendency towards a decrease in the proportion of dermatophytes and an increase in the proportion of yeast fungi.
Conclusion. The relevance of the studied group of mycoses was confirmed using the example of the Perm region. The main cause of fungal infections of the nails and skin of the feet and hands were representatives of dermatophytes and *Candida spp*. It is recommended to focus on identifying this pathology in males during preventive examinations due to the low frequency of their visits to medical specialists.

Keywords: mycoses of nails and skin of feet and hands, epidemiological features, etiology, dermatophytes, *Candida spp.*

Acknowledgments: The work was carried out within the framework of the state assignment of the Perm State Pharmaceutical Academy; topic No. 720000F.99.1.BN62AB05000. The author expresses gratitude to the head of the bacteriological laboratory of the Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary in Perm, M.V. Kuchevasova for the provided statistical data regarding confirmed cases of the nails, skin of the feet and hands mycoses.

For citation: Novikova VV. Epidemiological characteristic of nails, skin of the feet and hands mycoses in the Perm region. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):186–191. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-254.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грибковые инфекции кожных покровов и их производных занимают одно из ведущих мест в структуре микозов. Наблюдаемая повсеместно тенденция роста данной патологии [1–3] обусловлена высокими показателями миграции людей, тесными контактами городского населения. Данную группу микозов принято называть «болезнями цивилизации». К общим предрасполагающим факторам можно отнести микротравмы, заболевания периферических сосудов, вегетососудистую дистонию, хронические метаболические нарушения, сопровождающиеся нарушением местного иммунитета. Онихомикоз – наиболее распространенное заболевание ногтей [4–8]. Частота встречаемости онихомикозов в странах Европы и Северной Америке составляет от 4,3 до 10–12% в различных категориях населения [6, 8, 9]. В Российской Федерации данным заболеванием страдают около 5% населения [2]. Грибковое поражение стоп составляет до 36,4% в структуре поверхностных микозов [10]. Микозы стоп с поражением ногтей часто встречаются у людей пожилого возраста, поражая 35–50%, в связи с чем можно рассматривать эту категорию пациентов как резервуар данной группы инфекций [1–4, 6]. Также можно отметить определенные профессиональные риски, предрасполагающие к грибковому поражению кожи стоп и кистей и их дериватов: у персонала бань, саун, бассейнов, спортсменов, военнослужащих, работников металлургических заводов, шахтеров, работников сельского хозяйства частота выявления микозов стоп достигает 55–60% [1, 11]. В этом случае речь идет о социально-активной возрастной группе от 18 до 40 лет. Мужчины страдают грибковым поражением кожи и ногтей стоп в 1,3–5 раз чаще, чем женщины, но женщины чаще обращаются к врачу [1, 7, 12]. Особо необходимо отметить длительность течения данной группы заболеваний: пациенты, имея симптоматику поражения ногтей и кожи стоп и кистей, могут годами не обращаться за специализированной медицинской помощью, оставаясь источником инфекции [1, 10]. Еще одним фактором, способствующим развитию микотического поражения кожи и ногтей стоп и кистей, является влажный жаркий климат [7].

Этиология грибкового поражения кожи и ногтей стоп и кистей весьма разнообразна – до 50 видов микромицетов могут быть причиной данной патологии [1]. Традиционными возбудителями являются дерматофиты рода *Trichophyton,* реже *Epidermophyton spp*. [2–4, 6–8, 11, 13]. Помимо этого, поражение данной локализации могут вызывать дрожжевые грибы (*Candida spp.*), в отдельных случаях – плесневые грибы (*Aspergillus spp., Fusarium spp.*, *Trichoderma spp.* и др.) [2, 3, 6–8].

Цель – изучение эпидемиологических особенностей микозов ногтей, кожи стоп и кистей по данным ГБУЗ ПК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» (ККВД) г. Перми для оптимизации выявления и дальнейшей терапии данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы статистические данные ККВД г. Перми – основной профильной медицинской организации, осуществляющей медобслуживание пациентов на территории г. Перми и Пермского края в рамках обязательного медицинского страхования. В исследование не включены данные по случаям заболеваний, зарегистрированных в других медицинских организациях, осуществляющих платные услуги. Проанализированы данные по состоянию на период 2012–2021 гг. для оценки динамики распространенности микозов стоп и кистей, их этиологической структуры. Учитывались случаи, зафиксированные при непосредственном обращении пациентов. Исследованная группа состояла из 4 930 человек (1323 лица мужского и 3607 женского пола). Для лабораторного подтверждения микозов использовался культуральный метод.

Выделение и идентификация возбудителей проводились стандартными микологическими методами. Исследуемый материал культивировали на Сабуро агаре при температуре 28°С. Появление роста плесневых грибов отмечали с 4–11-х сут. выдержки в термостате, дрожжевых – со 2–6-х сут. При отсутствии роста в течение 30 сут. результаты посевов считали отрицательными. Штаммы дифференцировали по культуральным и морфологическим признакам. В качестве исследуемого материала использовали соскобы с ногтей и пораженных областей кожи.

В исследовании использовали методы описательной статистики; для характеристики данных использовали абсолютные значения, рассчитывали экстенсивные относительные показатели. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом однофакторного дисперсионного анализа с использованием программ StatGraphics Plus, версия 5.0, Microsoft Excel. Критерием статистической достоверности получаемых данных считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа в представленном исследовании было установлено, что наибольшее количество пациентов с лабораторно подтвержденными микозами ногтей, кожи стоп и кистей зафиксировано в 2016 г. (*табл. 1*). При этом доля данной патологии в структуре поверхностных микозов, включающих микозы гладкой кожи, волосистой части головы, а также микозы исследуемой группы, колебалась от 25,5 в 2015 г. до 74,3% в 2014 г., в среднем составляя 49,9% (*рис. 1*), что не противоречит данным исследования, проведенного в Алтайском крае за 18-летний период, где доля грибкового поражения данной локализации в структуре поверхностных микозов составила 14–86%, в среднем – 56,2% [14].

Существенной динамики количества зафиксированных случаев грибкового поражения ногтей, кожи стоп и кистей за анализируемый период не наблюдалось, однако, можно отметить спады обращаемости и, соответственно, количества подтвержденных эпизодов изучаемой патологии каждые 2–3 года (*рис. 1*). Медиана равна 567,5 случая, 90 процентиль равен 635. При сравнении зафиксированных случаев за два 5-летних периода (2012–2016 гг. и 2017–2021 гг.) с использованием однофакторного дисперсионного анализа установлено отсутствие достоверных отличий ($p = 0,38$).

При распределении количества случаев по интервалам имеющихся значений с шагом 100, медианный интервал приходится на диапазон 401–500 случаев в год, модальный на интервалы 501–600 и 601–700 случаев в год.

В ходе исследования была проанализирована структура зафиксированных случаев микозов ногтей, кожи стоп и кистей по полу: данная патология чаще встречалась у лиц женского пола, чем у лиц мужского пола на протяжении всего исследуемого периода: отмечено преобладание данной патологии у женщин в 1,3–12,3 раза (*рис. 2*), что соответствует литературным данным [6, 14]. При этом можно отметить тенденцию к уменьшению обращаемости и, как следствие, выявлению грибкового поражения ногтей, кожи стоп и кистей у мужчин, хотя согласно факторам риска заболеваемость у лиц мужского пола предполагается выше, чем у женщин [4, 11].

Этиологическая структура онихомикозов, микозов кожи стоп и кистей в Пермском крае в течение изучаемого периода представлена в *табл. 2*.

Установлено, что наиболее частой причиной данной патологии у жителей Перми и Пермского края явились представители рода *Trichophyton*, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [3, 11, 15, 16]. Доминирующим патогеном выступал *T. rubrum*. При этом отмечается снижение его доли в этиологии микозов данной локализации с 39,1% в 2012 г. [15] до 12,2% в 2021 г. Другой представитель этого рода – *T. mentagrophytes (var. interdigitale)* уступает лидирующему виду, являясь в 2012–2013 гг. вторым по значимости патогеном.

Таблица 1. Количество лабораторно подтвержденных случаев микозов ногтей, кожи стоп и кистей, выявленных за анализируемый период в Краевом клиническом кожно-венерологическом диспансере г. Перми

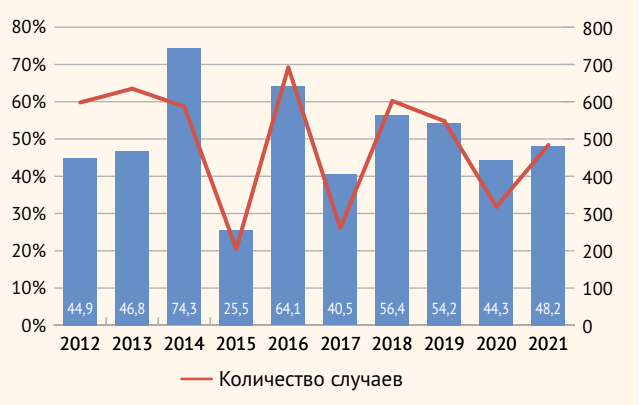
Table 1. The number of laboratory-confirmed cases of mycoses of the nails, skin of the feet and hands identified during the analyzed period in the Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary in Perm

Год	Количество случаев	Год	Количество случаев
2012	598*	2017	261
2013	635*	2018	602*
2014	587*	2019	548*
2015	205	2020	318
2016	692*	2021	484**

Примечание. * – входит в диапазон модального интервала, ** – входит в диапазон медианного интервала.

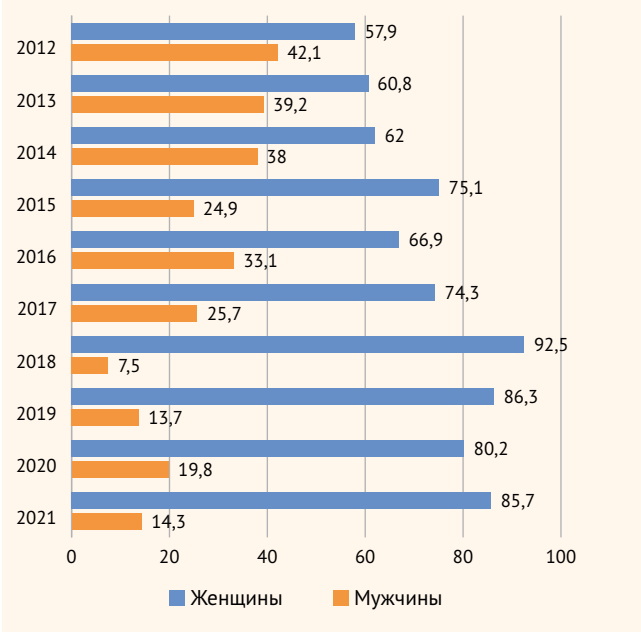
Рисунок 1. Количество случаев микозов ногтей, кожи стоп и кистей, зафиксированных в Краевом клиническом кожно-венерологическом диспансере г. Перми за анализируемый период, абсолютное число и доля в структуре поверхностных микозов, %

Figure 1. The number of cases the nails, skin of the feet and hands mycoses recorded in the Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary in Perm for the analyzed period, the absolute number and share in the structure of superficial mycoses, %

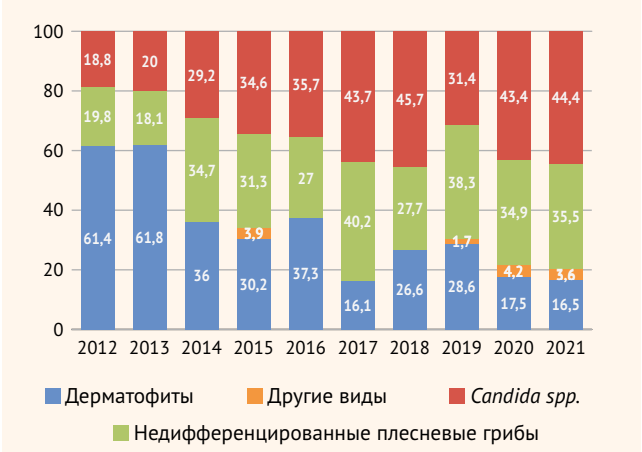


Надо отметить, что данный возбудитель часто являлся основной причиной поражения ногтей [3, 7]. Второй этиологической группой возбудителей были грибы рода *Candida,* обуславливая в 2012–2013 гг. примерно пятую часть случаев заболеваний. Аналогичные результаты получены в работах Д.А. Шнайдер и др., Р.А. Гюлиевой [3, 11]. Однако начиная с 2014 г. наблюдается рост доли данной группы микромицетов в структуре возбудителей микозов кожи и ногтей стоп и кистей с 29,9 до 45,7%. По данным исследователей [3, 13], указанная группа микромицетов является основной причиной поражения кистей, обуславливая до 68,2–88,2% случаев. В 18,1–38,3% случаев наблюдался рост недифференцированных плесневых грибов. Единичные случаи микозов изучаемой локализации были связаны с представителями *Microsporum, Epidermophyton, Mucor, Aspergillus spp.* Таким образом, можно отметить изменение этиологической структуры микозов ногтей, кожи стоп и кистей за наблюдаемый период: имеется четкая тенденция к уменьшению доли дерматофитов и увеличению доли *Candida spp.* (*рис. 3*).

● ***Рисунок 2.*** Распределение случаев микозов ногтей, кожи стоп и кистей по полу, %
● ***Figure 2.*** Distribution of cases the nails, skin of the feet and hands mycoses by sex, %



● ***Рисунок 3.*** Распределение зафиксированных микозов ногтей, кожи стоп и кистей по группам этиологических факторов, %
● ***Figure 3.*** Distribution of recorded mycoses of nails, skin of feet and hands by groups of etiological factors, %

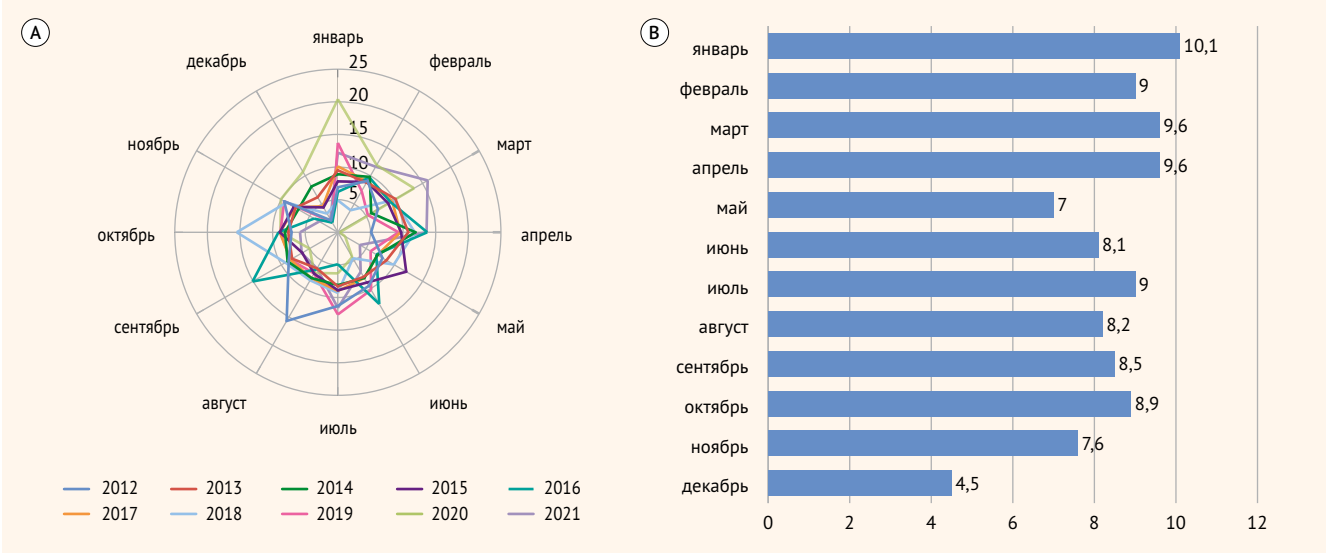


● ***Таблица 2.*** Этиологическая структура микозов ногтей, кожи стоп и кистей за изучаемый период по данным Краевого клинического кожно-венерологического диспансера г. Перми на территории Пермского края
● ***Table 2.*** The etiological structure of mycoses of the nails, skin of the feet and hands during the studied period according to the Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary of Perm in the Perm Territory

Возбудитель	Количество зафиксированных случаев, абсолютные значения (%)									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
M.cains	-	-	-	-	46 (6,7)	1 (0,4)	63 (10,5)	48 (8,8)	15 (4,7)	19 (3,9)
M.gypseum	-	-	-	-	-	3 (1,2)	8 (1,3)	2 (0,4)		
Epidermophyton spp.	1 (0,2)								1 (0,3)	
T. tonsurans	-	14 (2,2)	11 (1,9)	-	-	-	-	1 (0,2)	1 (0,3)	
T.mentagrophytes var. interdigitale	132 (22,1)	157 (24,7)	26 (4,5)	6 (2,9)	-	-	1 (0,2)	3 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,4)
T. rubrum	234 (39,1)	222 (34,9)	183 (31,1)	56 (27,3)	212 (30,6)	38 (14,5)	88 (14,6)	102 (18,6)	38 (11,9)	59 (12,2)
Candida spp.	113 (18,8)	127 (20,0)	176 (29,9)	71 (34,6)	247 (35,7)	114 (43,7)	275 (45,7)	172 (31,4)	138 (43,4)	215 (44,4)
Mucor spp.	-	-	24 (4,1)	-	-	-	-	-		
Aspergillus spp.				8 (3,9)				10 (1,8)	13 (4,1)	17 (3,5)
Недифференцированные плесневые грибы	118 (19,8)	115 (18,1)	167 (28,4)	64 (31,3)	187 (27,0)	105 (40,2)	167 (27,7)	210 (38,3)	111 (34,9)	172 (35,5)
Всего	598	635	587	205	692	261	602	548	318	484

● ***Рисунок 4.*** Распределение случаев микозов волосистой части головы в течение календарного года, %: A) в течение изучаемого периода; B) усредненные данные

● ***Figure 4.*** Distribution of cases of mycosis of the scalp during the calendar year, %: A) during the study period; B) averaged data



При сравнении зафиксированных случаев за два 5-летних периода (2012–2016 и 2017–2021 гг.) с использованием однофакторного дисперсионного анализа установлено наличие достоверных отличий в этих группах ($p = 0,01$). Возможно, данная тенденция связана с тем, что кандидозное поражение ногтей и кожи стоп и кистей по литературным данным чаще встречается у женщин [6, 17], которые согласно результатам настоящего исследования составляют 57,9–92,5% выявленных случаев микозов.

Также был проведен анализ количества зафиксированных случаев микозов ногтей и кожи стоп и кистей в течение года (*рис. 4*). Установлено отсутствие сезонности данной группы заболеваний, имелись единичные пики в разные периоды: в январе (2020 г.), марте (2021 г.), августе (2012 г.), сентябре (2016 г.), октябре (2018 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, микозы кожи и ногтей стоп и кистей продолжают оставаться актуальной группой поверхностных микозов. Ведущими этиологическими факторами грибкового поражения данной локализации являлись представители дерматофитов и грибы рода *Candida*. Установлено доминирование обращаемости в специализированную медицинскую организацию по поводу изучаемой патологии лиц женского пола. Представляется целесообразным уделять большее внимание выявлению данной группы микозов у мужчин во время профилактических осмотров, исходя из высоких факторов риска.

Терапия грибкового поражения ногтей и кожи стоп и кистей требует существенных финансовых затрат в связи с ее длительностью. В настоящее время применяются продолжительная системная этиотропная терапия, препараты для местного лечения, а также хирургические подходы. В связи с ограниченным количеством применяемых антимикотиков разработка новых противогрибковых препаратов для воздействия на резистентные формы дерматофитов и дрожжевых микромицетов является активной областью исследований.

Поступила / Received 12.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.06.2024
Принята в печать / Accepted 04.06.2024

Список литературы / References

1. Белоусова ТА, Каиль-Горячкина МВ. Дерматофитии стоп: проблемы коморбидности и персонализированный выбор терапии. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.).* 2019;(1):27–31. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/derma2019_pril/derma2019_1_pril/dermatofitii-stop-problemy-komorbidnosti-i-personalizirovannyy-vybor-terapii/.
Belousova TA, Kail-Goriachkina MV. Dermatophytosis of feet: issues of comorbidity and personalized choice of therapy. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.).* 2019;(1):27–31. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/derma2019_pril/derma2019_1_pril/dermatofitii-stop-problemy-komorbidnosti-i-personalizirovannyy-vybor-terapii/.
2. Липова ЕВ, Сокольская АА, Витвицкая ЮГ, Глазко ИИ, Чекмарев АС, Силютина ТА и др. Онихомикоз (обзор литературы). *РМЖ.* 2023;(6):21–24. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/onihomikoz-obzor-literatury.
Lipova EV, Sokolskaya AA, Vitvitskaya YG, Glazko II, Chekmarev AS, Silyutina TA et al. Onychomycosis (a review). RMJ. 2023;(6):21–24. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/onihomikoz-obzor-literatury.
3. Шнайдер ДА, Нечаева ОВ, Охлопков ВА, Беспалова НВ, Цирулева ЯА. Оценка микробного пейзажа возбудителей онихомикоза, выделяемых у пациентов Саратовской области. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2022;18(S4):734–739. https://ssmj.ru/2022/4/734?ysclid=lx345wh0pm278735278.
Schneider DA, Nechaeva OV, Okhlopkov VA, Bespalova NV, Tsiruleva YA. Assessing microbial landscape of onychomycosis pathogens isolated from Saratov Region patients. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2022;18(S4):734–739. (In Russ.) Available at: https://ssmj.ru/2022/4/734?ysclid=lx345wh0pm278735278.
4. Pang SM, Pang JYY, Fook-Chong S, Tan AL. Tinea unguium onychomycosis caused by dermatophytes: A ten-year (2005–2014) retrospective study in a tertiary hospital in Singapore. *Singapore Med J.* 2018;59(10):524–527. https://doi.org/10.11622/smedj.2018037.
5. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguet V, Tosti A, Piraccini BM. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):1972–1990. https://doi.org/10.1111/jdv.16394.

6. Leung AK, Lam JM, Leong KF, Hon KL, Barankin B, Leung AAM, Wong AHC. Onychomycosis: an updated review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020;14(1):32–45. https://doi.org/10.2174/1872213X13666191026090713.
7. Nair AB, Gaikwad AA, Damle AS, Rajhans VV. Etiological agents and demographic characteristics of onychomycosis at a tertiary care hospital of Maharashtra. *Int J Acad Med Pharm.* 2023;5(3):2404–2409. Available at: https://www.academicmed.org/Uploads/Volume5Issue3/472.%20[743.%20JAMP_Anita%20Nair]%202404-2409.pdf.
8. Pal M, Dave P, Dave K, Gutama KP, Thangavelu L, Paula CR et al. Etiology, Clinical Spectrum, Epidemiology, New Developments in Diagnosis and Therapeutic Management of Onychomycosis: An Update. *Am J Microbiol Res*. 2023;11(1):19–24. Available at: https://www.academia.edu/97857206/Etiology_Clinical_Spectrum_Epidemiology_New_Developments_in_Diagnosis_and_Therapeutic_Management_of_Onychomycosis_An_Update.
9. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008;51(4):3–15. https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x.
10. Соколова ТВ, Малярчук АП, Гладько ВВ. Микозы стоп как актуальная междисциплинарная проблема медицины. *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2022;(1):12–24. Режим доступа: https://vestnikmino-rbtu.ru/assets/pdf/2022-1/Вестник_МИНО_1_2022.pdf.
Sokolova TV, Malyarchuk AP, Gladko VV. Mycoses of the feet as a current interdisciplinary problem in medicine. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education.* 2022;(1):12–24. (In Russ.) Available at: https://vestnikmino-rbtu.ru/assets/pdf/2022-1/Вестник_МИНО_1_2022.pdf.
11. Гюлиева РА. Клинико-эпидемиологические аспекты грибковой инфекции среди военнослужащих. *Медицинские новости*. 2022;(7):64–66. Режим доступа: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=9687.
Gulieva RA. Clinical and epidemiological aspects of fungal infection among military personnel. *Meditsinskie Novosti.* 2022;(7):64–66. (In Russ.) Available at: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=9687.
12. Лыкова СГ, Спицына АВ, Петренко ОС. Местная антимикотическая терапия: подробные ответы на актуальные вопросы. *РМЖ*. 2015;23(9):486–491. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Mestnaya_antimikoticheskaya_terapiya_podrobnye_otvety_na_aktualynye_voprosy/.
Lykova SG, Spitsyna AV, Petrenko OS. Local antimycotic therapy: detailed answers to pressing questions. *RMJ*. 2015;23(9):486–491. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Mestnaya_antimikoticheskaya_terapiya_podrobnye_otvety_na_aktualynye_voprosy/.
13. Халдеева ЕВ, Лисовская СА, Васильева ЕГ. Особенности этиологии онихомикозов у детей. В: *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. Москва, 27–29 марта 2023 года*. М.: Медицинское Маркетинговое Агентство; 2023. С. 230. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/hueafl.
14. Иванова ЮА. Анализ заболеваемости микозом стоп, кистей и онихомикозом у детей и взрослых в Алтайском крае в 2000–2017 годах. *Проблемы медицинской микологии*. 2019;21(1):21–26. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-zabolevaemosti-mikozom-stop-kistey-i-onihomikozom-u-detey-i-vzroslyh-v-altayskom-krae-v-2000-2017-godah.
Ivanova YuA. Analysis of morbidity of hands and feet mycosis and onyhomycosis in children and adults in the Altai Territory in 2000–2017. *Problems in Medical Mycology*. 2019;21(1):21–26. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-zabolevaemosti-mikozom-stop-kistey-i-onihomikozom-u-detey-i-vzroslyh-v-altayskom-krae-v-2000-2017-godah.
15. Новикова ВВ, Кучевасова МВ, Коломойцев АВ. Структура дерматомикозов в Пермском крае: клинико-эпидемиологический анализ. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2). Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=24192.
Novikova VV, Kuchevasova MV, Kolomoitsev AV. Structure of dermatomycosis in the Perm region: clinical and epidemiological analysis. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(2). (In Russ.) Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=24192.
16. Новикова ВВ, Цыдвинцева ЕА, Кучевасова МВ. Этиологическая структура дерматомикозов в Пермском крае: анализ за двухлетний период. В: *Силина ЛВ (ред.). Актуальные вопросы дерматовенерологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Курск, 6 июня 2017 г.* Курск: КГМУ; 2017. С. 60–63. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/zftdur.
17. Rosen T, Friedlander SF, Kircik L, Zirwas MJ, Stein Gold L, Bhatia N, Gupta AK. Onychomycosis: epidemiology, diagnosis, and treatment in a changing landscape. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(3):223–233. https://europepmc.org/article/med/25738843.

Информация об авторе:

Новикова Валентина Васильевна, д.фарм.н., заведующий кафедрой микробиологии, Пермская государственная фармацевтическая академия; 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, д. 2; vvnperm@yandex.ru

Information about the author:

Valentina V. Novikova, Dr. Sci. (Pharm.), Head of the Department of Microbiology, Perm State Pharmaceutical Academy; 2, Polevaya St., Perm, 614990, Russia; vvnperm@yandex.ru