

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **31** **ТОМ 18**
2022



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯ № 4

Пептидные препараты в антивозрастной медицине

6

Современные методы лечения себорейного дерматита волосистой части головы

16

Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов устекинумаба и гуселькумаба

86



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!



Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 31.
Дерматовенерология
и дерматокосметология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Дерматовенерология и дерматокосметология»
Л.С. КРУГЛОВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Дерматовенерология и дерматокосметология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 31.
Dermatovenereology
and Dermatocosmetology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Dermatovenereology and Dermatocosmetology'
L.S. KRUGLOVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Dermatovenereology and Dermatocosmetology'
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 15 000 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- Е.К. КУЗНЕЦОВА, Е.А. МЕЗЕНЦЕВА, Ю.В. КУДРЕВИЧ,
И.И. ДОЛГУШИН, О.Р. ЗИГАНШИН, Т.А. ЗАЯЦ, К.В. НИКУШКИНА
Комплексная оценка эффективности курсового применения
гидролизата плаценты человека с целью коррекции
возраст-ассоциированных изменений кожи лица 6
- Л.С. КРУГЛОВА, Е.С. МАРКЕЛОВА
Себорейный дерматит волосистой части головы:
от патогенеза к обоснованному лечению 16
- К.В. ИСМАИЛЯН, С.Н. НАГОРНЕВ, Л.С. КРУГЛОВА,
В.К. ФРОЛКОВ
Организация микроциркуляторного русла незрелых
гипертрофических рубцов кожи и патогенетическое
обоснование комплексного применения импульсного
лазера на красителе и фонофореза коллагеназ в коррекции
параметров микроциркуляторно-тканевых систем 22
- Л.А. НОВИКОВА, Е.В. ДОНЦОВА, А.А. БАХМЕТЬЕВ
Оценка эффективности нетакимаба при лечении псориаза 28
- Е.М. МАРКЕЛОВА
Эффективность применения низких доз системного
изотретиноина в лечении себорейного дерматита 34
- Н.В. ГРЯЗЕВА, С.Н. ГРЕСЬ, Л.С. КРУГЛОВА
Безопасность и эффективность использования филлеров
на основе гиалуроновой кислоты с точки зрения
доказательной медицины 40
- С.Ю. ДОЛГИХ, Н.В. ГРЯЗЕВА
Микронидлинг в комплексной терапии атрофических
поствоспалительных рубцов 44
- С.И. СУРКИЧИН, Л.С. ХОЛУПОВА, Л.С. КРУГЛОВА
Использование газожидкостного пилинга в качестве
flash-ухода в эстетической медицине 48

Обзор

- Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ
Новые аспекты патогенеза розацеа 52
- А.Н. ЛЬВОВ, А.В. МИЧЕНКО, А.А. СКАНДАРЯН, Е.Е. СИДОРЕНКО,
Л.С. КРУГЛОВА, Е.И. ВОРОНОВА, Д.В. РОМАНОВ
Зуд при акне: анализ актуальности проблемы 60
- Н.В. ГРЯЗЕВА, А.В. ТАМРАЗОВА
Поствоспалительная гиперпигментация у пациентов с акне 68
- Е.В. КРУГЛИК
Обзор эффективности и безопасности процедуры
криолиполиза в мировой практике 74

Лекции для врачей

- С.И. СУРКИЧИН, Р.Ю. МАЙОРОВ
Обзор номенклатур дерматозов вульвовагинальной области 80

Клиническая практика

- А.А. ХОТКО, М.Ю. ПОМАЗАНОВА, Л.С. КРУГЛОВА
Вторичная неэффективность ГИБП и пути ее решения в реальной
клинической практике на примере перехода на гуселькумаб 86
- Ю.Ю. СЕРГЕЕВ, В.Ю. СЕРГЕЕВ, В.В. МОРДОВЦЕВА,
Д.С. БЕЙНУСОВ
Варианты изменения дерматоскопической картины
меланоцитарных образований: разбор клинических случаев 96

Contents

Clinical Studies

- E.K. KUZNETSOVA, E.A. MEZENTSEVA, Yu.V. KUDREVICH,
I.I. DOLGUSHIN, O.R. ZIGANSHIN, T.A. ZAYATS, K.V. NIKUSHKINA
Complex Assessment of the Effectiveness
of Human Placenta Hydrolyzate Injection Course
in Order to Correct Age-Associated Changes in the Face Skin
- L.S. KRUGLOVA, E.S. MARKELOVA
Seborrheic Dermatitis of the Scalp: From the Pathogenesis
to the Reasonable Treatment
- K.V. ISMAILYAN, S.N. NAGORNEV, L.S. KRUGLOVA,
V.K. FROLKOV
Organization of the Microcirculatory Bed of Immature
Hypertrophic Scars of the Skin and Pathogenetic Substantiation
of the Complex Use of a Pulsed Dye Laser and Phonophoresis
of Collagenases in the Correction of Parameters
of Microcirculatory Tissue Systems
- L.A. NOVIKOVA, E.V. DONTSOVA, A.A. BAKHMETIEV
Evaluation of Netakimab Effectiveness of in the Treatment of Psoriasis
- E.M. MARKELOVA
The Effectiveness of the Use of Low Doses of Systemic Isotretinoin
in the Treatment of Seborrheic Dermatitis
- N.V. GRYAZEVA, S.N. GRES, L.S. KRUGLOVA
Safety and Efficacy of Hyaluronic
Acid Fillers in Terms
of Evidence-Based Medicine
- S.Yu. DOLGIKH, N.V. GRYAZEVA
Microneedling in the Complex Therapy of Atrophic
Post-inflammatory Scars
- S.I. SURKICHIN, L.S. KHOLUPOVA, L.S. KRUGLOVA
The Use of Gas-Liquid Peeling as a Flash-Procedure in Aesthetic
Medicine

Review

- Yu.I. MATUSHEVSKAYA
New Aspects of Rosacea Pathogenesis
- A.N. LVOV, A.V. MICHENKO, A.A. SKANDARYAN, E.E. SIDORENKO,
L.S. KRUGLOVA, E.I. VORONOVA, D.V. ROMANOV
Itch in Acne: Review of the Problem
- N.V. GRYAZEVA, A.V. TAMRAZOVA
Post-inflammatory Hyperpigmentation in Acne Patients
- E.V. KRUGLIK
Review of the Effectiveness and Safety of Cryolipolysis Procedure
in World Practice

Clinical Lectures

- S.I. SURKICHIN, R.Yu. MAYOROV
Overview of Nomenclatures of Dermatoses of the Vulvovaginal Region

Clinical Practice

- A.A. HOTKO, M.Yu. POMAZANOVA, L.S. KRUGLOVA
Secondary Inefficiency of GEBP and Solutions It in Real Clinical
Practice on the Example of Switching to Guselkumab
- Yu.Yu. SERGEEV, V.Yu. SERGEEV, V.V. MORDOVTSEVA,
D.S. BEINUSOV
Options of Changing the Melanocytic Formations Dermatoscopic
Picture: Analysis of Clinical Cases



ИННОВАЦИОННАЯ ШКОЛА ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Москва | 2023

16-17
ФЕВРАЛЯ

СЕССИЯ ПО ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

- Липофилинг
- Липосакция

СЕССИЯ ПО КОСМЕТОЛОГИИ

- Зарубежные спикеры с инновациями своих стран
- Инновации в косметологии

МАСТЕР-
КЛАССЫ

ПАНЕЛЬНЫЕ
ДИСКУССИИ

Операции в режиме
LIFE-SURGERY

ПРЕМИЯ **ИННОВАЦИИ 2023**

☎ 8 800 600-73-51



isam-moscow.ru



rrscongress

☎ Viber/WhatsApp

✉ russianschool

+7 (909) 794-05-28

✉ info@russchool.org

+7 (906) 238-32-56

НАУЧНЫЕ
ПАРТНЕРЫ



Институт
пластической хирургии
и косметологии

ОРГАНИЗАТОР
КОНГРЕССА

**RUSSIAN
SCHOOL**



¹ Оренбургский
государственный
медицинский
университет

² Южно-Уральский
государственный
медицинский
университет,
Челябинск

³ Челябинское
областное
патологоанатомическое
бюро

Комплексная оценка эффективности курсового применения гидролизата плаценты человека с целью коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица

Е.К. Кузнецова, к.м.н.¹, Е.А. Мезенцева, к.м.н.², Ю.В. Кудревич, к.м.н.²,
И.И. Долгушин, д.м.н., проф.², О.Р. Зиганшин, д.м.н., проф.², Т.А. Заяц³,
К.В. Никушкина, к.м.н.²

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Мезенцева, alena_mez_75@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Е.К., Мезенцева Е.А., Кудревич Ю.В. и др. Комплексная оценка эффективности курсового применения гидролизата плаценты человека с целью коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 6–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-6-15

Возрастные изменения кожи лица являются не только эстетической, но и социальной проблемой, особенно для женщин. Ключевыми маркерами старения кожи считаются уменьшение регенеративного потенциала, нарушение барьерной функции, потеря эластичности.

С возрастом снижается пролиферативная и метаболическая активность фибробластов дермы, происходит структурное и композиционное ремоделирование белков кожного внеклеточного матрикса, в первую очередь коллагена.

*Старение кожи можно рассматривать в контексте теории *inflammaging*, предложенной в 2000 г. итальянскими иммунологами во главе с С. Franceschi, согласно которой старение организма характеризуется хроническим системным стерильным низкоинтенсивным воспалением с активацией в первую очередь врожденного звена иммунной системы.*

Пептидные препараты на основе гидролизата плаценты человека (ГПЧ) на сегодняшний день используются с терапевтической целью в различных отраслях медицины. Геропротекторное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и регенераторное действие обуславливает возможность их применения для коррекции возраст-ассоциированных изменений кожи лица у женщин.

Так, после курса пяти внутримышечных инъекций препарата ГПЧ в биологически активные точки лица нами было отмечено достоверное уменьшение глубины морщин параорбитальной и периоральной зоны, степени деформации овала лица, повышение увлажненности и бактерицидной активности кожи. В периферической крови выявлено значимое увеличение числа регуляторных Т-лимфоцитов и моноцитов с одновременным увеличением активности и интенсивности фагоцитоза последних, снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 с параллельным повышением уровня IL-4. При иммуногистохимическом анализе кожи в дерме обнаружено наиболее значимое увеличение объемной плотности коллагенов I и III, ламинина, FGF-2, TGF- β , VEGF, IL-1 α , IL-6, IL-20 с одновременным снижением PDGF и IL-8, в эпидермисе – повышение TGF- β , EGF и уменьшение IGF. Таким образом, препарат ГПЧ активирует дермальные фибробласты, поддерживает обновление и трофику клеток эпидермиса, способствует восстановлению биомеханических и бактерицидных свойств стареющей кожи.

Ключевые слова: старение кожи, гидролизат плаценты, факторы роста, цитокины, коллаген



Введение

Изменения кожи, особенно кожи лица, связанные со старением, обнаруживаются невооруженным глазом и доставляют эстетический и социальный дискомфорт в первую очередь женщинам. Появляются морщины, кожа становится тонкой, сухой, дряблой, неравномерно пигментированной [1, 2].

С морфологической точки зрения в основе хроностарения кожи лежат процессы атрофии, сопровождающиеся истончением эпидермиса, дезорганизацией внеклеточного матрикса дермы, нарушением структуры, метаболизма, пролиферативного потенциала дермальных фибробластов (ДФ) [1, 2], их синтетической и секреторной активности, функциональной специализации, значительным снижением паракринных и прямых взаимодействий с эпидермальными стволовыми клетками и кератиноцитами [3, 4].

На сегодняшний день существует ряд теорий, объясняющих клеточно-молекулярные механизмы старения организма в целом и кожи в частности [5].

В 2000 г. группой ученых из Италии под руководством С. Franceschi была предложена теория inflammaging, в названии которой были объединены два слова – inflammation (воспаление) и aging (старение) [6]. Согласно данной теории, в основе старения лежит хроническое системное стерильное низкоинтенсивное воспаление [6–8]. В inflammaging вовлечены такие механизмы, как клеточное старение, дисфункция митохондрий, нарушение аутофагии, активация инфламмосом, дисрегуляция убиквитин-протеасомной системы, активация путей ответа на повреждение ДНК, изменение состава микробиоты макроорганизма [7]. С возрастом, даже у здоровых людей старшей возрастной группы, повышается сывороточная концентрация провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL) 6, 1 β , 12 и 18, фактора некроза опухоли (TNF) α [8]. Inflammaging кожи способствует накопление стареющих ДФ, секретирующих множество медиаторов воспаления, включая IL-8, IL-6, TNF- α и CCL2 [9]. При старении в коже снижается число клеток Лангерганса, их миграционная и функциональная активность, что приводит к нарушениям Т-клеточного иммунного ответа [9].

Нативное происхождение плацентарных препаратов и многокомпонентность их состава, обуславливающая разносторонние клинические эффекты, позволили использовать их в терапии, гинекологии, восстановительной, эстетической и антивозрастной медицине [10–15]. Препарат Лаеннек (Japan Bio Products Industry Co., Ltd., Япония) представляет собой гидролизат плаценты человека (ГПЧ), полученный по оригинальной технологии, который производится по GMP-стандарту с использованием многоступенчатого молекулярного фракционирования, что делает возможным его внутримышечное, в том числе фармакопунктурное, и внутривенное введение [14–16].

В России Лаеннек зарегистрирован в качестве лекарственного препарата для медицинского применения (регистрационный номер П013851/01, коды по АТХ –

A05BA «Гепатопротекторное средство» и L03 «Иммуномодулирующее средство») [14].

Лаеннек содержит порядка 36 факторов роста клеток, включая инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный ростовой фактор (EGF), макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (M-CSF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), цитокины IL-8, IL-1 α , IL-1 β , IL-12, TNF- α и др., витамины B₁₂, B₁, B₅, B₆, C, K, E, D, ретинол, макро- (N, P, S, Na, Mg, Ca, K) и микроэлементы (Zn, Co, Br, Se и др.) [16, 17]. В составе препарата идентифицированы аминокислотные последовательности ряда пептидов протеома человека, отчасти объясняющие ранозаживляющий, иммуномодулирующий, гепатопротекторный и нейропротекторный эффекты. Речь, в частности, идет о пептиде коллагена 1 α 2, который активирует рецепторы DDR, регулирующие адгезию, рост, миграцию и деление клеток, реконструкцию внеклеточного матрикса соединительной ткани и кожи [17].

Эффективность Лаеннека в решении эстетических проблем была подтверждена результатами клинических исследований, проведенных на базе сети клиник RHANA с участием 130 пациентов обоего пола в возрасте от 33 до 53 лет [18, 19]. После монотерапии Лаеннеком гидратация кожи возрастала в среднем на 18,9%, а у получавших Лаеннек в сочетании с профессиональным косметическим уходом и применением косметических средств на основе ГПЧ для ежедневного ухода за кожей – на 25,6%. Эластичность и показатели жирности кожи, содержание меланина у пациентов обеих групп изменились незначительно. При проведении ультразвукового исследования кожи выявлено существенное выравнивание рельефа. Улучшились параметры эхогенности кожи, свидетельствующие о стабилизации структур межклеточного матрикса и улучшении микроциркуляции. Эффект омоложения прямо коррелировал с уровнем IGF-1 в крови [18, 19].

В ходе аппаратно-инструментальных исследований эффектов препаратов Лаеннек и Курасен отмечено улучшение структуры соединительной ткани (увеличение гидратации кожи, количества волокон коллагена и эластина, уплотнение дермы, уменьшение числа и глубины морщин), устранение пятен порфириновой и меланиновой гиперпигментации, что свидетельствовало об их стимулирующем влиянии на функциональную и синтетическую активность фибробластов и меланоцитов [20].

В нескольких исследованиях оценивалась эффективность препарата Лаеннек в комплексной коррекции рубцовых поражений кожи [21–23]. Комбинированное применение фракционной лазеротерапии и фармафореза препаратом Лаеннек способствовало уменьшению сроков реабилитации, регрессу клинических симптомов, выравниванию рельефа поверхности и улучшению структуры дермы и эпидермиса в зоне рубцового поражения, уменьшению толщины



дермы и увеличению акустической плотности тканей при проведении ультразвукографии [23].

Применение Лаеннека совместно с инъекционными процедурами, при проведении нитевого лифтинга, лазерного пилинга приводило к улучшению трофики тканей, компенсации интоксикации и лимфостаза, сокращению сроков реабилитации, минимизации риска возникновения воспаления и образования патологических рубцов [16].

Эффективность Лаеннека отмечена при разных заболеваниях и патологических состояниях. При этом в большинстве исследований подчеркивается противовоспалительный эффект препарата с цитопротекторной, антиоксидантной и репаративной активностью, что составляет основу антивозрастного, геропротекторного действия Лаеннека [14, 15, 24]. Важно также, что Лаеннек не оказывает гиперстимулирующего эффекта на иммунную систему. Напротив, он модулирует ее, повышая недостаточную активность и нормализуя избыточную активность различных звеньев иммунитета в пределах физиологической нормы [14].

В доступной нам литературе отсутствуют данные о применении Лаеннека с целью коррекции инволюционных изменений кожи с последующей оценкой клинической эффективности, показателей системного иммунитета, структурных компонентов и молекулярно-регуляторных факторов кожи. В связи с этим целью нашего исследования стала комплексная (клинико-инструментальная, иммунологическая, микробиологическая, иммуногистохимическая) оценка эффективности препарата ГПЧ в коррекции возраст-ассоциированных модификаций кожи лица.

Материал и методы

В исследование были включены 25 женщин с признаками возрастных изменений кожи лица. Их возраст варьировал от 39 до 59 лет. Всем участницам исследования был проведен курс из пяти фармакопунктурных внутримышечных инъекций препарата Лаеннек в проекцию биологически активных точек лица. Схема применения – 2 мл на одну процедуру, один раз в пять дней.

Клинико-инструментальная оценка состояния кожи проводилась до и через 45 дней после последней инъекции препарата ГПЧ и заключалась в измерении глубины морщин периорбитальной и периоральной зон, определении степени деформации овала лица и увлажненности кожи с помощью дермосканера SkinConsult AI Vichy.

Системный иммунитет изучали до курса лечения, на 8-е и 24-е сутки после последней инъекции препарата. В периферической крови определяли количество лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов. Фагоцитарную функцию нейтрофилов и моноцитов определяли с помощью метода И.С. Фрейдлин [25], подсчитывая активность фагоцитоза (%), интенсивность фагоцитоза (у.е.), фагоцитарное число (у.е.). Количество Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических

Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), регуляторных Т-клеток (CD4⁺CD25⁺CD127⁻), В-лимфоцитов (CD19⁺) подсчитывали с помощью проточного цитофлуориметра Beckman Coulter (США) с использованием моноклональных антител к CD-маркерам: CD3 Monoclonal Antibody (Clone OKT3), CD19 Monoclonal Antibody (Clone HIB19) (eBioscience™, США); APC Mouse Anti-Human CD4 (Clone RPA-T4), PE-Cy™5 Mouse Anti-Human CD8 (Clone HIT8α), CD25 PE (Clone 2A3), FITC Mouse Anti-Human CD127 (Clone HIL-7R-M21) (BD Pharmingen™, США). Концентрации иммуноглобулинов (Ig) А, М и G, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов компании «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе Personal Lab (Adaltis, Италия).

Для иммуногистохимического исследования (ИГХИ) методом punch-биопсии под местной анестезией до и через 45 дней после последней инъекции Лаеннека забирался фрагмент кожи правой заушной области диаметром 3 мм и высотой 2 мм, что позволяло изучать эпидермис и дерму. При ИГХИ в дерме определяли содержание коллагенов I и III, ламинина, гиалуронидазы, каспазы 8, фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), EGF, VEGF, PDGF, IGF-1, TGF-β, IL-1α, IL-10, IL-20, IL-8, IL-6, IL-4, в эпидермисе – филлагрина, ламинина, гиалуронидазы, EGF, IGF-1, TGF-β, IL-1α, IL-10, используя такие первичные антитела, как collagen I antibody (COL-1), collagen III antibody (FH-7A), laminin antibody (polyclonal), HYAL1 antibody (polyclonal), caspase 8 antibody (polyclonal), FGF-2 antibody (AS24), EGF antibody (9D7F11), VEGF antibody (polyclonal), PDGF-β antibody (polyclonal), IGF-1 antibody (polyclonal), TGF-β1 antibody (7F6), IL-1α antibody (polyclonal), IL-10 antibody (polyclonal), IL-20 antibody (polyclonal), CXCL-8/IL-8 antibody (polyclonal), IL-6 antibody (polyclonal), GeneTex (США), anti-IL-4 antibody (C1) (Abcam, Великобритания). Для иммунного окрашивания применяли пероксидазный метод с полимерной системой детекции (Histofine® Simple Stain MAX PO MULTI, Япония). Конечная оценка проводилась с помощью системы фиксации микроскопических изображений из микроскопа Carl Zeiss Axioskop 40, цифровой камеры Jenoptik ProgRes CT3, персонального компьютера на базе Intel® Core™ i7, программного обеспечения ProgRes CapturePro 2.5.

Количественное исследование осуществляли с помощью программы «Морфология 5.1» («Видеотест», Россия). Рассчитывали относительную плотность изучаемых факторов по отношению к общей площади исследуемого кадра, выраженную в объемных процентах.

Бактерицидную активность кожи оценивали по отношению к *Escherichia coli* методом агаровых отпечатков Н.Н. Клемпарской с расчетом индекса бактерицидности, выраженного в процентах [26].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 19. Большинство выборок имело неправиль-



ное распределение, поэтому были применены непараметрические методы. Определяли медиану (Me), а также первый и третий квартили (Q1; Q3). Рассчитывали критерии Фридмана и Уилкоксона. Критерий Фридмана являлся обобщением для критерия Уилкоксона и служил для оценки значимых различий значений показателей в одной и той же группе, но при различных условиях или в динамике.

Результаты

После курса инъекций препарата ГПЧ увлажненность кожи увеличилась до 57 у.е., то есть на 7 у.е. относительно исходных 50 у.е. ($p < 0,010$). Значимо снизилась глубина морщин кожи лица: «гусиных лапок» – с 2,3 до 1,8 у.е. ($p < 0,010$), кисетных мор-

щин – с 1,6 до 1,4 у.е. ($p < 0,010$), морщин в области нижнего века – с 3,5 до 3,0 у.е. ($p < 0,010$) (табл. 1). Кроме того, уменьшилась степень деформации овала лица – с 2,5 до 2,4 у.е. ($p < 0,010$) (см. табл. 1).

При оценке клеточного состава периферической крови после курсовой терапии ГПЧ наиболее значимые изменения обнаружены в показателях процентного и абсолютного содержания моноцитов, которые возрастали к 8-м ($p_{1-2} = 0,003$ и $p_{1-2} = 0,003$ соответственно) и 24-м суткам ($p_{1-3} = 0,000$ и $p_{1-3} = 0,013$ соответственно) по окончании лечения (табл. 2). При этом активность, интенсивность фагоцитоза и фагоцитарное число моноцитов также статистически значимо увеличивались к 8-му дню ($p_{1-2} = 0,011$, $p_{1-2} = 0,008$ и $p_{1-2} = 0,009$ соответственно) и остава-

Таблица 1. Параметры кожи до и после курса инъекций препарата ГПЧ, Me (Q1; Q3)

| Показатель | До процедуры (n = 25) | После процедуры (n = 24) | p*, критерий Уилкоксона |
|---|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
| Увлажненность кожи, у.е. | 50,0 (45,0; 50,0) | 57,0 (55,0; 57,0) | $p < 0,010$ |
| Глубина «гусиных лапок», у.е. | 2,3 (2,3; 2,3) | 1,8 (1,8; 1,9) | $p < 0,010$ |
| Глубина морщин в области нижнего века, у.е. | 3,5 (3,5; 3,6) | 3,0 (3,0; 3,2) | $p < 0,010$ |
| Глубина кисетных морщин, у.е. | 1,6 (1,5; 1,6) | 1,4 (1,4; 1,6) | $p < 0,010$ |
| Степень деформации овала лица, у.е. | 2,5 (2,5; 2,6) | 2,4 (2,4; 2,6) | $p < 0,010$ |

* p – значимость различий между показателями до и через 45 дней после курса инъекций препарата ГПЧ.

Таблица 2. Показатели лейкоцитарной формулы и функциональной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови до и после курса инъекций препарата ГПЧ, Me (Q1; Q3)

| Показатель | До процедуры (n = 25) | Через 8 дней после процедуры (n = 24) | Через 24 дня после процедуры (n = 24) | p*, критерий Фридмана и Уилкоксона |
|---|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | 6,05 (4,90; 7,35) | 5,20 (4,70; 6,90) | 5,40 (4,55; 6,25) | $p > 0,050$ |
| Абсолютное количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | 1,90 (1,45; 1,90) | 1,60 (0,70; 2,10) | 1,70 (0,80; 2,65) | $p > 0,050$ |
| Относительное количество лимфоцитов, % | 29,50 (26,25; 37,00) | 28,50 (12,00; 39,50) | 27,00 (15,00; 46,50) | $p > 0,050$ |
| Абсолютное количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$ | 3,35 (2,65; 4,25) | 3,50 (2,50; 4,05) | 3,00 (2,45; 3,55) | $p > 0,050$ |
| Относительное количество нейтрофилов, % | 60,00 (50,00; 68,00) | 60,00 (51,00; 69,00) | 50,00 (45,00; 50,00) | $p_{1-3} = 0,042$ |
| Абсолютное количество моноцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,35 (0,20; 0,50) | 0,40 (0,30; 0,60) | 0,50 (0,30; 0,60) | $p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,013$ |
| Относительное количество моноцитов, % | 6,00 (4,00; 6,00) | 7,00 (6,00; 12,00) | 8,00 (8,00; 10,00) | $p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,000$ |
| Активность фагоцитоза нейтрофилов, % | 42,00 (32,70; 56,60) | 45,00 (38,00; 56,00) | 50,00 (43,00; 59,00) | $p_{1-3} = 0,028$ |
| Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у.е. | 2,06 (0,89; 3,93) | 1,90 (1,24; 3,28) | 1,40 (1,18; 2,13) | $p_{1-3} = 0,000$ |
| Фагоцитарное число нейтрофилов, у.е. | 3,60 (2,80; 4,70) | 3,10 (2,10; 5,70) | 2,80 (2,10; 4,80) | $p > 0,050$ |
| Активность фагоцитоза моноцитов, % | 12,00 (8,00; 18,70) | 60,00 (37,00; 69,00) | 64,00 (42,00; 70,00) | $p_{1-2} = 0,011$ $p_{1-3} = 0,008$ |
| Интенсивность фагоцитоза моноцитов, у.е. | 0,23 (0,13; 0,34) | 2,50 (1,24; 5,94) | 1,74 (0,83; 4,33) | $p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,008$ |
| Фагоцитарное число моноцитов, у.е. | 2,00 (1,60; 2,25) | 3,95 (2,40; 9,51) | 2,50 (2,25; 6,32) | $p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} = 0,011$ |

* p_{1-2} – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после курса инъекций препарата ГПЧ, p_{1-3} – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после курса инъекций препарата ГПЧ, p_{2-3} – значимость различий между показателями на 8-е и 24-е сутки после курса инъекций препарата ГПЧ.



лись на высоком уровне к 24-му дню ($p_{1-3} = 0,008$, $p_{1-3} = 0,008$ и $p_{1-3} = 0,011$ соответственно). Абсолютное и процентное число нейтрофилов после курсового применения Лаеннека указывало на тенденцию к их уменьшению на 24-е сутки ($p_{1-3} > 0,050$ и $p_{1-3} = 0,042$ соответственно). При этом отмечался рост активности фагоцитоза нейтрофилов ($p_{1-3} = 0,028$) при достоверном снижении интенсивности фагоцитоза ($p_{1-3} = 0,000$) с тенденцией к уменьшению фагоцитарного числа ($p_{1-3} > 0,050$) (см. табл. 2).

После применения препарата ГПЧ прослеживалась тенденция к постепенному повышению абсолютно-го числа Т-клеток (CD3⁺) в периферической крови на 8-е и 24-е сутки ($p > 0,050$) (табл. 3). В отношении содержания основных субпопуляций Т-лимфоцитов наибольшие изменения обнаружены в относительном и абсолютном количестве регуляторных Т-клеток (T-reg) (CD4⁺CD25⁺CD127⁻), возраставшем на 8-е ($p > 0,050$) и особенно значимо на 24-е сутки после терапии ($p_{1-3} = 0,037$ и $p_{1-3} = 0,007$ соответственно). Относительное количество Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), которое повысилось к 8-му дню ($p_{1-2} = 0,017$), к 24-му дню стало стремиться к исходному уровню ($p_{1-3} > 0,050$). Число цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), наоборот, стало снижаться ($p > 0,050$) (см. табл. 3).

В ходе анализа гуморального иммунитета после терапии ГПЧ не выявлено значимых изменений в количестве В-лимфоцитов (CD19⁺), IgM и IgG ($p > 0,050$). Уровень IgA снизился к 8-м суткам ($p_{1-2} = 0,011$) и возрос к 24-м, став даже несколько выше исходного ($p_{1-3} > 0,050$) (табл. 4).

Оценка уровня цитокинов периферической крови показала, что концентрация IL-4 повысилась через 8 дней и особенно через 24 дня ($p_{1-2} > 0,050$ и $p_{1-3} = 0,006$). Концентрация IL-8 увеличилась к 8-му дню ($p_{1-2} > 0,050$) и значимо снизилась относительно исходной к 24-му дню ($p_{1-3} = 0,002$). Содержание IL-10 достоверно уменьшилось к 8-м суткам ($p_{1-2} = 0,047$) и несколько возросло к 24-м суткам ($p_{1-3} > 0,050$). Показатели IL-6 сократились практически вдвое через 8 дней ($p_{1-2} > 0,050$) и сохранялись на довольно низком уровне и через 24 дня ($p_{1-3} = 0,006$).

Проводя анализ изменений, происходящих в коже после курса Лаеннека, мы обнаружили статистически значимое увеличение в дерме объемной плотности коллагена I на 17,4% (с 25,3 до 29,7 об%) ($p = 0,002$), коллагена III – на 38,6% (с 27,2 до 37,7 об%) ($p = 0,001$) (табл. 5). Содержание гиалуронидазы и каспазы 8 в дерме, филагтрина и гиалуронидазы в эпидермисе практически не изменилось ($p > 0,050$). Уровень ламинина в эпидермисе и особенно в дерме после плацентарной терапии значительно возрос. Так, в эпидермисе он увеличился с 11,4 до 14,4 об% ($p > 0,050$), в дерме – с 1,97 до 2,85 об% ($p_{1-2} = 0,000$) (см. табл. 5). Цитокиновый профиль кожи после курса ГПЧ-терапии представлен в табл. 6. Объемная плотность FGF-2 в дерме значимо увеличивалась с исходных 0,47 до 0,53 об% ($p = 0,005$). И в эпидермисе, и в дерме наблюдалось выраженное повышение уровня TGF-β

($p = 0,000$ и $p = 0,019$ соответственно). В эпидермальном компартменте два ключевых ростовых фактора для кератиноцитов, IGF-1 и EGF, продемонстрировали разнонаправленную динамику. Объемная плотность EGF значимо возросла с 22,79 до 25,2 об% ($p = 0,016$), IGF-1 – уменьшалась с 3,96 до 3,78 об% ($p = 0,022$). Уровни ангиогенных и митогенных факторов, VEGF и PDGF, в дерме также изменились. Так, концентрация VEGF увеличилась с 1,18 до 1,91 об% ($p = 0,023$), PDGF – снизилась с 1,04 до 0,74 об% ($p = 0,002$) (см. табл. 6).

В эпидермисе содержание IL-1α после ГПЧ-терапии практически не изменилось ($p > 0,050$), при этом в дерме оно возросло достоверно – с 2,8 до 3,59 об% ($p = 0,001$). В дерме также значимо увеличилась объемная плотность IL-6 – с 0,45 до 0,53 об% ($p = 0,001$), IL-20 – с 0,80 до 1,44 об% ($p = 0,002$). Уровень дермального IL-8 достоверно снизился до 0,68 об% по сравнению с исходным 0,81 об% ($p = 0,014$). Изменения значений IL-4 и IL-10 после курса Лаеннека не были статистически значимы ($p > 0,050$) (см. табл. 6).

Оценка бактерицидной активности кожи, которая в известной степени является отражением состояния факторов врожденного иммунитета кожи, антимикробных пептидов, молочной и жирных кислот, после курса инъекций Лаеннека выявила достоверное повышение индекса бактерицидности до 94% относительно исходных 88% ($p = 0,035$).

Обсуждение результатов

Полученные данные свидетельствуют о том, что курс инъекций Лаеннека значимо корректировал возрастные изменения кожи лица, уменьшая выраженность морщин и усиливая гидратацию кожи, что соотносится с данными других авторов [18–20, 27–29].

Основными структурными белками кожи, определяющими ее плотность и прочность, являются коллагены, из которых в дерме взрослого человека преобладают фибриллярные коллагены I и III [30, 31]. Однако с возрастом количество коллагена, производимого ДФ, снижается, а деградация его усиливается, что является одним из факторов инволюционных изменений кожи, повышения ее дряблости и потери эластичности [31, 32].

Наши исследования показывают, что Лаеннек способствует значимому росту объемной плотности коллагенов I и III в коже. В результате восстанавливаются ее биомеханические свойства.

Старение кожи также сопровождается изменением свойств базальной мембраны эпидермиса и дермо-эпидермального соединения, что приводит к сглаживанию и уменьшению площади контакта между эпидермисом и дермой, хрупкости кожи, нарушению реакций клеток на механические факторы, дисбалансу обмена питательными веществами и кислородом между этими компартментами [30, 33]. Одним из инициаторов сборки базальной мембраны считается ламинин [33], вырабатываемый кератиноцитами и ДФ [32], выполняющий стабилизирующую роль и являющийся адгезивным субстратом для эпителиоцитов [34].



Согласно нашим данным, препарат ГПЧ способствовал повышению содержания ламинина в коже, оказывая таким образом положительное влияние на ее структуру, усиливая дермо-эпидермальное соединение, улучшая плотность контакта клеток эпи-

дермиса, трофику базальных кератиноцитов. Кроме того, наблюдаемое нами после курса Лаеннека увеличение содержания в эпидермисе EGF, который через рецепторы (EGFR), экспрессируемые базальными кератиноцитами, регулирует пролиферацию и диф-

Таблица 3. Содержание Т-лимфоцитов и их основных субпопуляций в периферической крови до и после курса инъекций препарата ГПЧ, Ме (Q1; Q3)

| Показатель | До процедуры (n = 25) | Через 8 дней после процедуры (n = 24) | Через 24 дня после процедуры (n = 24) | p*, критерий Фридмана и Уилкоксона |
|--|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Относительное количество Т-лимфоцитов, % | 75,80 (71,70; 81,50) | 76,15 (73,25; 80,10) | 74,50 (67,20; 78,70) | p > 0,050 |
| Абсолютное количество Т-лимфоцитов, кл/мкл | 1373,50 (1218,50; 1964,50) | 1415,00 (1120,30; 1743,20) | 1505,00 (1299,00; 1658,00) | p > 0,050 |
| Относительное количество Т-хелперов, % | 43,95 (40,80; 49,90) | 49,05 (45,10; 53,30) | 47,40 (41,00; 53,90) | p ₁₋₂ = 0,017 |
| Абсолютное количество Т-хелперов, кл/мкл | 811,50 (741,00; 965,00) | 900,00 (764,00; 1139,00) | 870,00 (720,00; 1690,00) | p > 0,050 |
| Относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, % | 29,50 (22,80; 39,20) | 23,65 (22,10; 27,70) | 24,60 (17,60; 35,00) | p > 0,050 |
| Абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, кл/мкл | 564,00 (374,00; 793,00) | 441,00 (319,00; 612,00) | 540,00 (424,20; 768,00) | p > 0,050 |
| Относительное количество регуляторных Т-клеток, % | 8,20 (6,62; 10,50) | 10,10 (8,07; 14,97) | 12,55 (9,60; 14,30) | p ₁₋₃ = 0,037 |
| Абсолютное количество регуляторных Т-клеток, кл/мкл | 100,00 (82,50; 182,70) | 220,00 (133,00; 338,00) | 273,00 (181,00; 236,00) | p ₁₋₃ = 0,007 |

* p₁₋₂ – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после курса инъекций препарата ГПЧ, p₁₋₃ – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после курса инъекций препарата ГПЧ, p₂₋₃ – значимость различий между показателями на 8-е и 24-е сутки после курса инъекций препарата ГПЧ.

Таблица 4. В-лимфоциты и гуморальные факторы периферической крови до и после курса инъекций препарата ГПЧ, Ме (Q1; Q3)

| Показатель | До процедуры (n = 25) | Через 8 дней после процедуры (n = 24) | Через 24 дня после процедуры (n = 24) | p*, критерий Фридмана и Уилкоксона |
|--|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| IL-4, пг/мл | 1,18 (0,91; 1,64) | 1,40 (1,05; 2,19) | 2,67 (1,31; 3,77) | p ₁₋₃ = 0,006 |
| IL-6, пг/мл | 2,88 (2,16; 4,06) | 1,40 (0,76; 2,48) | 2,10 (1,56; 2,55) | p ₁₋₃ = 0,006 |
| IL-8, пг/мл | 60,00 (32,80; 60,00) | 83,50 (35,00; 159,50) | 43,20 (24,40; 48,00) | p ₁₋₃ = 0,002 |
| IL-10, пг/мл | 4,11 (2,69; 9,50) | 2,21 (1,68; 4,51) | 2,98 (1,86; 4,43) | p ₁₋₂ = 0,047 |
| IgA, г/л | 1,92 (1,52; 3,49) | 1,70 (1,42; 2,30) | 2,13 (1,73; 2,62) | p ₁₋₂ = 0,011 |
| IgM, г/л | 2,40 (1,31; 4,18) | 2,80 (1,70; 5,04) | 2,70 (1,90; 3,44) | p > 0,050 |
| IgG, г/л | 13,36 (7,94; 16,70) | 11,59 (9,46; 18,70) | 12,02 (9,69; 14,10) | p > 0,050 |
| Относительное количество В-клеток, % | 9,75 (7,50; 12,60) | 9,70 (8,60; 12,30) | 10,70 (8,60; 13,70) | p > 0,050 |
| Абсолютное количество В-клеток, кл/мкл | 201,00 (164,20; 232,00) | 190,00 (162,70; 206,00) | 196,00 (176,00; 288,00) | p > 0,050 |

* p₁₋₂ – значимость различий между показателями до процедуры и на 8-е сутки после курса инъекций препарата ГПЧ, p₁₋₃ – значимость различий между показателями до процедуры и на 24-е сутки после курса инъекций препарата ГПЧ, p₂₋₃ – значимость различий между показателями на 8-е и 24-е сутки после курса инъекций препарата ГПЧ.

Таблица 5. Содержание структурных компонентов и ферментов в коже до и после курса инъекций препарата ГПЧ, Ме (Q1; Q3)

| Показатель | До процедуры (n = 25) | После процедуры (n = 24) | p*, критерий Уилкоксона |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
| Коллаген I в дерме, об% | 25,30 (23,50; 28,80) | 29,70 (23,60; 42,20) | p = 0,002 |
| Коллаген III в дерме, об% | 27,20 (27,90; 38,10) | 37,70 (34,30; 46,60) | p = 0,001 |
| Ламинин в эпидермисе, об% | 11,40 (12,30; 16,20) | 14,40 (12,30; 17,20) | p > 0,050 |
| Ламинин в дерме, об% | 1,97 (1,60; 3,11) | 2,85 (2,07; 3,97) | p = 0,000 |
| Филаггрин в эпидермисе, об% | 5,11 (4,28; 6,38) | 4,89 (3,66; 6,72) | p > 0,050 |
| Гиалуронидаза в эпидермисе, об% | 27,70 (24,00; 33,00) | 29,80 (28,30; 36,20) | p > 0,050 |
| Гиалуронидаза в дерме, об% | 3,25 (2,53; 4,10) | 3,14 (2,01; 3,69) | p > 0,050 |
| Каспаза 8 в дерме, об% | 3,32 (2,67; 4,03) | 3,13 (2,33; 3,81) | p > 0,050 |

* p – значимость различий между показателями до и через 45 дней после курса инъекций препарата ГПЧ.



Таблица 6. Содержание цитокинов в коже до и после курса инъекций препарата ГПЧ, Ме (Q1; Q3)

| Показатель | До процедуры (n = 25) | После процедуры (n = 24) | p*, критерий Уилкоксона |
|-------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
| FGF-2 в дерме, об% | 0,47 (0,33; 0,56) | 0,53 (0,46; 0,63) | p = 0,005 |
| EGF в эпидермисе, об% | 22,79 (19,40; 25,70) | 25,20 (21,90; 28,00) | p = 0,016 |
| EGF в дерме, об% | 2,14 (1,67; 2,59) | 1,99 (1,39; 3,27) | p > 0,050 |
| VEGF в дерме, об% | 1,18 (0,92; 1,94) | 1,91 (1,48; 2,95) | p = 0,023 |
| PDGF в дерме, об% | 1,04 (0,88; 1,39) | 0,74 (0,51; 0,98) | p = 0,002 |
| IGF-1 в эпидермисе, об% | 3,96 (3,21; 4,75) | 3,78 (3,02; 5,17) | p = 0,022 |
| IGF-1 в дерме, об% | 1,70 (1,15; 2,16) | 1,68 (1,09; 2,03) | p > 0,050 |
| TGF-β в эпидермисе, об% | 37,19 (32,10; 41,40) | 43,10 (32,30; 47,50) | p = 0,000 |
| TGF-β в дерме, об% | 3,32 (2,30; 5,57) | 5,31 (1,92; 9,05) | p = 0,019 |
| IL-1α в эпидермисе, об% | 12,33 (11,10; 14,20) | 12,57 (10,70; 13,20) | p > 0,050 |
| IL-1α в дерме, об% | 2,80 (2,05; 3,42) | 3,59 (2,46; 4,83) | p = 0,001 |
| IL-10 в эпидермисе, об% | 7,08 (4,05; 8,62) | 6,85 (5,80; 7,50) | p > 0,050 |
| IL-10 в дерме, об% | 1,76 (1,24; 2,30) | 2,07 (1,36; 2,81) | p > 0,050 |
| IL-20 в дерме, об% | 0,80 (0,65; 0,81) | 1,44 (1,01; 1,81) | p = 0,002 |
| IL-8 в дерме, об% | 0,81 (0,69; 1,17) | 0,68 (0,51; 0,99) | p = 0,014 |
| IL-6 в дерме, об% | 0,45 (0,33; 0,57) | 0,53 (0,38; 0,64) | p = 0,001 |
| IL-4 в дерме, об% | 0,84 (0,64; 0,97) | 0,90 (0,42; 0,91) | p > 0,050 |

* p – значимость различий между показателями до и через 45 дней после курса инъекций препарата ГПЧ.

ференцировку последних [35], также, вероятно, способствует обновлению клеток эпидермального компартмента.

Повышение уровня коллагенов I и III и ламинина, источником которых являются ДФ, косвенно доказывает влияние Лаеннека на эти клетки. Ранее было установлено, что Лаеннек воздействует на фибробласты человека, снижая число стареющих клеток при культивировании *in vitro* [29]. Регуляция работы ДФ *in vivo* осуществляется посредством ряда цитокинов, эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, к которым относятся интерлейкины, интерфероны, хемокины, факторы роста и дифференцировки [36]. Важнейшим свойством цитокинов считается плеiotропность биологического действия. При этом цитокины в основном служат короткодистантными медиаторами, хотя некоторые могут проявлять системную активность [36].

На сегодняшний день факторы роста стали важными терапевтическими средствами, позволяющими избежать старения, так как они отвечают за дифференцировку и созревание клеток, что напрямую коррелирует с минимизацией местных эстетических изменений, возникающих с возрастом [37].

Согласно нашим данным, после курса инъекций препарата ГПЧ в дерме достоверно увеличилась объемная плотность FGF-2, TGF-β, VEGF, IL-1α, IL-6, IL-20 с одновременным снижением PDGF и IL-8.

FGF-2 уменьшает и предотвращает образование морщин, активируя клетки кожи, стимулируя пролиферацию ДФ и кератиноцитов, играет важную роль

в модуляции процессов ангиогенеза и репарации тканей, обладает антивозрастным действием [37, 38]. TGF-β является ключевым цитокином, который активизирует экспрессию генов и биосинтез коллагенов в ДФ, ингибирует их деградацию, обеспечивая гомеостаз коллагена [30, 39].

Для обновления и восстановления кожи необходимо адекватное кровоснабжение. Главным механизмом регуляции процессов ангиогенеза является высвобождение факторов, влияющих на эндотелиоциты. Одним из ключевых цитокинов признан VEGF, потенциальный митоген для клеток кровеносных и лимфатических сосудов [40], также обладающий синергичным с TGF-β воздействием [41].

Выявленное нами повышение уровня IL-6 в дерме после инъекций препарата ГПЧ можно рассматривать как доказательство того, что появился еще один возможный инструмент для обновления эпидермиса и коррекции его возраст-ассоциированных изменений. Известно, что этот цитокин, выделяясь из ДФ, играет ключевую роль в пролиферации и дифференцировке кератиноцитов [42]. Кроме того, IL-6 регулирует поляризацию макрофагов в сторону клеток субтипа M2, которые продуцируют TGF-β [43], индуцирует выработку коллагена I [39, 44] и экспрессию генов TGF-β [39] в ДФ. В свою очередь TGF-β способствует продукции фибробластами IL-6 [44]. В ответ на IL-6 фибробласты, кератиноциты и макрофаги экспрессируют VEGF [43].

Помимо влияния на фибробласты TGF-β обладает иммуносупрессорной активностью, являясь одним из ключевых цитокинов T-reg, и служит элементом обратной регуляции воспалительной реакции [45].



У обследованных нами женщин после курсового введения Лаеннека наблюдалось увеличение количества T-reg с одновременным повышением уровня IL-4 и снижением концентрации IL-6 и IL-8. При этом параллельно повышалось число моноцитов со значимым усилением активности и интенсивности фагоцитоза.

С одной стороны, повышение фагоцитарной активности моноцитов *in vitro* косвенно может свидетельствовать об усилении их фагоцитарных возможностей *in vivo* в отношении, в частности, апоптотических телец и другого эндогенного «мусора», накапливающегося при старении, за счет скавенджер-рецепторов на их мембране [46]. С другой стороны, моноциты крови, мигрируя в ткани, превращаются в макрофаги (МФ), которые под воздействием микроокружения способны дифференцироваться в различные функциональные типы: классически активированные провоспалительные (M1-МФ) и альтернативно активированные противовоспалительные (M2-МФ) [46]. При этом T-reg за счет своих цитокинов (IL-4, IL-13, IL-10) и контактных взаимодействий способны регулировать дифференцировку МФ в сторону клеток фенотипа M2 со сниженной продукцией провоспалительных цитокинов/хемокинов (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8) и повышенными фагоцитарными возможностями, направленными в том числе на поглощение и утилизацию апоптотических клеток [46, 47].

В рамках *inflammaging* подобные процессы рассматриваются как важный механизм уменьшения выраженности системного воспаления, обусловленного хронической активацией в первую очередь клеток врожденного иммунитета. Кроме того, M2-МФ способствуют пролиферации ДФ и образованию ими коллагена I [48], в частности, за счет продукции TGF- β [43], что в контексте возраст-ассоциированных изменений кожи может иметь важное значение для восстановления коллагенового каркаса дермы.

Однако M2-МФ, а также дисрегуляция и устойчивая, опосредованная TGF- β активация клеток могут играть существенную роль в инициации и поддержании фиброгенеза, включающего усиленную ин-

фильтрацию и/или пролиферацию фибробластов, образование миофибробластов и повышение синтеза компонентов внеклеточного матрикса [48, 49]. Поэтому отмечаемое с ростом уровня TGF- β повышение уровня FGF-2 и IL-1 α в дерме, обладающих антифибротическим действием [30, 41], и одновременное снижение уровня PDGF, проявляющего прямую и синергичную с TGF- β профибротическую активность [30, 39, 41], вероятно, можно расценивать как компенсаторно-регуляторный механизм, параллельно запускаемый Лаеннеком и способствующий поддержанию кожного гомеостаза.

Выводы

Исходя из сказанного выше, можно сделать следующие выводы.

1. Курс инъекций Лаеннека приводит к уменьшению глубины морщин параорбитальной и перiorальной области, деформации овала лица, повышает увлажненность кожи.
2. При проведении ИГХИ кожи после курсового применения Лаеннека выявляется увеличение в дерме объемной плотности таких структурных компонентов, как коллагены I и III и ламинин.
3. При оценке цитокинового спектра в дермальном компартменте наблюдается повышение содержания FGF-2, TGF- β , VEGF, IL-1 α , IL-6, IL-20 с одновременным снижением содержания PDGF и IL-8. В эпидермисе возрастает концентрация TGF- β и EGF при уменьшении концентрации IGF-1.
4. При микробиологическом исследовании кожи методом агаровых отпечатков после применения Лаеннека выявляется повышение бактерицидной активности кожи.
5. При оценке клеточных факторов системного иммунитета после курса инъекций Лаеннека наиболее выраженные изменения в сторону увеличения наблюдаются в числе T-reg и моноцитов с одновременной активацией показателей фагоцитоза последних.
6. При изучении гуморальных факторов периферической крови отмечается снижение концентрации провоспалительных IL-6 и IL-8 с одновременным повышением концентрации IL-4. ●

Литература

1. Мантурова Н.Е., Городилов Р.В., Кононов А.В. Старение кожи: механизмы формирования и структурные изменения. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2010; 1: 88–92.
2. Trojahn C., Dobos G., Lichterfeld A., et al. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 318586.
3. Solé-Boldo L., Raddatz G., Schütz S., et al. Single-cell transcriptomes of the human skin reveal age-related loss of fibroblast priming. *Commun. Biol.* 2020; 3 (1): 188.
4. Lee H., Hong Y., Kim M. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (22): 12489.
5. Cao C., Xiao Z., Wu Y., Ge C. Diet and skin aging – from the perspective of food nutrition. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 870.
6. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 908: 244–254.
7. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018; 14 (10): 576–590.



8. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии. *Медицинская иммунология*. 2020; 22 (3): 419–432.
9. Chambers E.S., Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020; 160 (2): 116–125.
10. Pan S.Y., Chan M.K.S., Wong M.B.F., et al. Placental therapy: an insight to their biological and therapeutic properties. *J. Med. Ther.* 2017; 1 (3): 1–6.
11. Pogozhykh O., Prokopyuk V., Figueiredo C., Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells Int.* 2018; 2018: 4837930.
12. Phonchai R., Naigowit P., Ubonsaen B., et al. Improvement of atrophic acne scar and skin complexity by combination of aqueous human placenta extract and mesenchymal stem cell mesotherapy. *JCDSA*. 2020; 10 (1): 1–7.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В. и др. Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования. *Врач*. 2014; 4: 67–72.
14. Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 10: 79–89.
15. Максимов В.А., Каримова И.М. Возможности плацентарной медицины в восстановительном лечении. *Вестник восстановительной медицины*. 2018; 83 (1): 32–37.
16. Кошелева И., Каримова И. Плацентарная терапия в anti-age медицине и косметологии. *Les Nouvelles Esthétiques*. 2017; 3: 2–3.
17. Торшин И.Ю., Згода В.Г., Громова О.А. и др. Анализ легкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016; 4: 31–42.
18. Каримова И. Клинические исследования эффективности применения препарата Лаеннек в дерматологии и эстетической медицине. *Инъекционные методы в косметологии*. 2010; 4: 38–40.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А. и др. Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований. *Обзор. Пластическая хирургия и косметология*. 2011; 3: 525–536.
20. Гилельс А.В., Демидов В.И., Жидоморов Н.Ю. и др. Эффективность воздействия экстрактов плаценты человека на пигментообразование кожи на примере препаратов Лаеннек и Курасен. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 36: 40–47.
21. Лучина Е.Н. Возможности применения препарата Лаеннек в лечении рубцовых изменений кожи. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012; 4: 35–39.
22. Стенько А., Гилельс А., Течиева С. и др. Применение плацентарного препарата «Лаеннек» в комплексной терапии рубцовых изменений кожи. *Эстетическая медицина*. 2014; XIII (3): 3–7.
23. Круглова Л.С., Талыбова А.П., Стенько А.Г. Комбинированное применение лазеротерапии и фармафореза в лечении атрофических рубцов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2016; 4: 93–98.
24. Леонов С.В., Марусич Е.И., Громова О.А. и др. Антивозрастной эффект гидролизата плаценты человека: доказательный стандарт. *Терапия*. 2017; 4: 75–83.
25. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: РАМН, 2009.
26. Новикова Л.В., Лебедева К.М., Яковлева Э.М. и др. Иммунологические методы исследования: учебное пособие. Саранск: Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, 1981.
27. Liu K., Taiichi K., Kobayashi Y., et al. Anti-aging effect of Laennec injection (Human Placental Extract) on normal adults. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 14 (3): 259–265.
28. Hibino S. The practice of the placenta medication in anti-aging medical treatment. *J. Jpn. Assoc. Adult Orthodont*. 2008; 15 (2): 69–84.
29. Торшин И., Громова О., Диброва Е. и др. Влияние препарата Лаеннек на маркеры старения. *Эстетическая медицина*. 2017; XVI (2): 1–11.
30. Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Карпова Е.И. и др. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16 (4): 443–450.
31. Shin J., Kwon S., Choi J., et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (9): 2126.
32. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи. *Эстетическая медицина*. 2012; XI (1): 15–31.
33. Roig-Rosello E., Rousselle P. The human epidermal basement membrane: a shaped and cell instructive platform that aging slowly alters. *Biomolecules*. 2020; 10 (12): 1607.
34. Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Климина Г.М., Новикова Л.В. Внеклеточный матрикс кожи: роль в развитии дерматологических заболеваний. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013; 6: 32–39.
35. Kim D., Kim S.Y., Mun S.K., et al. Epidermal growth factor improves the migration and contractility of aged fibroblasts cultured on 3D collagen matrices. *Int. J. Mol. Med.* 2015; 35 (4): 1017–1025.
36. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 84–95.
37. De Araújo R., Lôbo M., Trindade K., et al. Fibroblast growth factors: a controlling mechanism of skin aging. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2019; 32 (5): 275–282.



38. Yang L., Zhang D., Wu H., et al. Basic fibroblast growth factor influences epidermal homeostasis of living skin equivalents through affecting fibroblast phenotypes and functions. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2018; 31 (5): 229–237.
39. Juhl P., Bondesen S., Hawkins C.L., et al. Dermal fibroblasts have different extracellular matrix profiles induced by TGF- β , PDGF and IL-6 in a model for skin fibrosis. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 17300.
40. Болотная Л.А., Сербина И.М., Сариян Е.И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста и его патогенетическое значение при заболеваниях кожи. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2011; 1–4: 88–94.
41. Атькова Е.Л., Рейн Д.А., Ярцев В.Д., Суббот А.М. Влияние цитокина TGF- β и других факторов на процесс регенерации. *Вестник офтальмологии.* 2017; 4: 89–96.
42. Taniguchi K., Arima K., Masuoka M., et al. Periostin controls keratinocyte proliferation and differentiation by interacting with the paracrine IL-1 α /IL-6 loop. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134 (5): 1295–1304.
43. Johnson B.Z., Stevenson A.W., Prêle C.M., et al. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines.* 2020; 8 (5): 101.
44. Dufour A.M., Alvarez M., Russo B., Chizzolini C. Interleukin-6 and type-I collagen production by systemic sclerosis fibroblasts are differentially regulated by interleukin-17a in the presence of transforming growth factor-beta 1. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1865.
45. Пелипенко Л.В., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Эффекты трансформирующего фактора роста бета-1. *Международный журнал экспериментального образования.* 2015; 3–5: 558–559.
46. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки.* 2016; 11 (1): 9–17.
47. Romano M., Fanelli G., Tan N., et al. Expanded regulatory t cells induce alternatively activated monocytes with a reduced capacity to expand t helper-17 cells. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1625.
48. Kanno Y., Shu E., Niwa H., et al. Alternatively activated macrophages are associated with the α 2AP production that occurs with the development of dermal fibrosis: the role of alternatively activated macrophages on the development of fibrosis. *Arthritis Res. Ther.* 2020; 22 (1): 76.
49. Morikawa M., Derynck R., Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology // *The Biology of the TGF- β Family* / ed. R. Derynck, K. Miyazono. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2017.

Complex Assessment of the Effectiveness of Human Placenta Hydrolyzate Injection Course in Order to Correct Age-Associated Changes in the Face Skin

E.K. Kuznetsova, PhD¹, E.A. Mezentseva, PhD², Yu.V. Kudrevich, PhD², I.I. Dolgushin, PhD, Prof.², O.R. Ziganshin, PhD, Prof.², T.A. Zayats³, K.V. Nikushkina, PhD²

¹ Orenburg State Medical University

² South-Ural State Medical University

³ Chelyabinsk Regional Pathological and Anatomical Bureau

Contact person: Elena A. Mezentseva, alena_mez_75@mail.ru

Age-related changes in face skin are not only an aesthetic but also a social problem, especially for women. The key markers of skin aging are decrease in regenerative potential, impaired barrier function, and loss of elasticity.

With age, the proliferative and metabolic activity of dermal fibroblasts decreases, and structural and compositional remodeling of skin extracellular matrix proteins, primarily collagen, occurs.

Skin aging can be considered in the context of the “inflammaging” theory proposed in 2000 by Italian immunologists led by Franceschi C., according to which body aging is characterized by chronic systemic sterile low-intensity inflammation with activation, first of all, of the innate link of the immune system.

Peptide preparations based on human placenta hydrolyzate are currently used for therapeutic purposes in various branches of medicine. The gerontoprotective, immunomodulatory, anti-inflammatory and regenerative effects of placenta hydrolyzate allowed us to use it to correct age-associated facial skin changes in women.

After a course of 5 intramuscular injections of placenta hydrolyzate into biologically active points of the face, we noted a significant decrease in the depth of wrinkles in the paraorbital and perioral zones, the degree of deformation of the facial oval, an increase in skin hydration and bactericidal activity. In the peripheral blood, a significant increase in the number of regulatory T-lymphocytes and monocytes was observed with a simultaneous increase in the activity and intensity of phagocytosis of the latter; the concentration of pro-inflammatory IL-6 and IL-8 decreased with a parallel increase in the level of IL-4. In the immunohistochemical analysis of the skin in the dermis, the bulk density of collagen I and III, laminin, FGF-2, TGF- β , VEGF, IL-1 α , IL-6, IL-20 increased most significantly with a simultaneous decrease in PDGF and IL-8; in the epidermis, increase in the content of TGF- β , EGF and decrease in IGF were observed. Thus, placenta hydrolyzate activates dermal fibroblasts, supports the renewal and trophism of epidermal cells, helps restore the biomechanical and bactericidal properties of aging skin.

Key words: skin aging, placenta hydrolyzate, growth factors, cytokines, collagen



¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

² Поликлиника № 5 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Себорейный дерматит волосистой части головы: от патогенеза к обоснованному лечению

Л.С. Круглова, д.м.н., проф.¹, Е.С. Маркелова²

Адрес для переписки: Лариса Сергеевна Круглова, kruglovals@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Маркелова Е.С. Себорейный дерматит волосистой части головы: от патогенеза к обоснованному лечению. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-16-20

*Современные методы лечения себорейного дерматита основаны на данных, подтверждающих его грибковую этиологию. Наиболее эффективными считаются противогрибковые средства, относящиеся к имидазоловому ряду антимикотических препаратов, к которым имеют высокую чувствительность *Malassezia spp.* При поражении волосистой части головы шампуни являются высокоэффективной, удобной для применения лекарственной формой. Сертаконазол шампунь лекарственный 2% (Сертаверин) – лекарственная форма для профилактики и лечения перхоти и себорейного дерматита волосистой части головы.*

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 25 пациентов с себорейным дерматитом волосистой части головы, среди них 16 (64%) мужчин и 9 (36%) женщин в возрасте от 27 до 48 лет (средний возраст – $33,8 \pm 4,8$ года). У всех пациентов был диагностирован себорейный дерматит волосистой части головы. Лечение включало применение шампуня с 2%-ным сертаконазолом (Сертаверин) ежедневно на протяжении до четырех недель: при достижении клинической ремиссии пациентам было рекомендовано перейти на интермиттирующую схему использования шампуня сертаконазола 2% один раз в неделю. Клинические симптомы (визуально-аналоговая шкала: эритема, десквамация, ксероз, зуд) оценивали до и после лечения (спустя четыре недели). Качество жизни пациентов изучали с учетом динамики дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Результаты. После терапии с применением шампуня Сертаверин у всех пациентов отмечалась выраженная положительная динамика: через одну неделю применения у 13 (52%) отмечалась клиническая ремиссия, у 5 (20%) – значительное улучшение и у 7 (28%) – улучшение. Через две недели терапии клиническая ремиссия была констатирована у 17 (68%) пациентов, значительное улучшение – у 8 (32%). К концу четвертой недели у 100% больных наблюдалась клиническая ремиссия. После терапии снижение суммарного индекса визуально-аналоговой шкалы составило 98%. ДИКЖ снизился на 97%.

Заключение. Высокая эффективность и безопасность сертаконазола шампуня лекарственного 2% (Сертаверин) при лечении больных себорейным дерматитом волосистой части головы подтверждается реальной клинической практикой, что позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: себорейный дерматит волосистой части головы, терапия, сертаконазол, шампунь



Введение

Себорейный дерматит (СД) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, характеризующееся образованием эритематозно-сквамозных высыпаний в областях скопления сальных желез. Для СД характерны количественное и качественное изменение состава кожного сала, активация иммунного ответа как реакция на гиперколонизацию *Malassezia* spp. Это достаточно распространенный дерматоз, который встречается у 3–5% населения, хотя повышенная десквамация (перхоть, простой педириаз) как легкая форма СД наблюдается гораздо чаще – у 15–20% населения [1]. Высыпания на открытых участках кожного покрова (лицо, шея, волосистая часть головы), сопровождающиеся зудом, приводят к психоэмоциональным расстройствам, снижают социальную активность и качество жизни больных, что обуславливает актуальность оптимизации лечения данной категории пациентов [2].

В качестве возможных причин, способствующих возникновению заболевания, рассматривают генетические, метаболические и средовые факторы. В настоящее время ведущая роль дрожжеподобных липофильных грибов рода *Malassezia* (*M. furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. slooffiae*) в патогенезе себорейного дерматита волосистой части головы и перхоти подтверждена многочисленными клиническими и лабораторными исследованиями [3]. Грибы концентрируются вокруг сальных желез и используют их секрет для роста и развития. При СД на пораженных участках кожи волосистой части головы концентрация клеток дрожжеподобных грибов значительно выше (83,0%), чем на видимо здоровой коже (46,0–55,4%), при этом преобладают *M. restricta* и *M. globosa* [4]. Высокая липазная активность возбудителя является основной причиной воспалительного ответа при СД. *M. globosa* вследствие потребления триглицеридов кожного сала выделяют ненасыщенные жирные кислоты (олеиновую, арахидоновую), компоненты которых вызывают раздражение кожи [3, 5]. Себорейный дерматит волосистой части головы может проявляться не только повышенной десквамацией, но и воспалительными пятнистыми элементами, умеренно инфильтрированными бляшками с чешуйками на поверхности. При выраженной степени воспаления чешуйки пропитываются экссудатом и формируют серозные или серозно-гнойные корки. Воспалительный процесс приводит к зуду, порой значительному, и нарушению барьерной функции кожи [3].

Современные методы лечения СД основаны на данных, подтверждающих его грибковую этиологию. Наиболее эффективными считаются противогрибковые средства, относящиеся к имидазолу ряду антимикотических препаратов, к которым имеют высокую чувствительность *Malassezia*. Синтетическое производное бензотиофена и имидазола – сертаконазол является первым в мире противогрибковым препаратом с двойным механизмом действия. Сертаконазол содержит 1-(2-арил-2-замещенную-

этил)-азоловую группу и бензотиофеновую группу. Сертаконазол оказывает как фунгистатическое, так и фунгицидное действие при применении в терапевтических дозах [6].

Для сертаконазола характерно быстрое начало действия (10 минут), необратимое повреждение клеточной стенки гриба при минимальной ингибирующей концентрации, при этом 90% грибковых клеток погибает уже в течение одного часа экспозиции при концентрации 8 мкг/мл [7]. Важное преимущество сертаконазола – стабильность его молекулы, что обуславливает пролонгацию действия (до 48 часов) и эффективно для профилактики повторного инфицирования [8]. По данным ряда авторов, защитный эффект сохраняется в течение двух недель после отмены терапии [9]. Важным дополнением к основным механизмам действия можно считать доказанную противовоспалительную активность сертаконазола преимущественно за счет ингибирования синтеза ряда провоспалительных цитокинов. Так, были исследованы клеточные механизмы, посредством которых сертаконазол проявляет свою противовоспалительную активность в кератиноцитах и мононуклеарных клетках периферической крови человека, активирует провоспалительную митоген-активируемую протеинкиназу р38, индуцирует циклооксигеназу 2, что приводит к последующему высвобождению простагландина E2. Также было обнаружено, что в стимулированных кератиноцитах сертаконазол подавляет выброс ряда цитокинов [10]. Клинические исследования показали противовоспалительный эффект сертаконазола, сопоставимый с гидрокортизоном, такролимусом и пимекролимусом, в том числе при себорейном и атопическом дерматите [11–13].

Кроме того, сертаконазол ингибирует контактную гиперчувствительность и реакцию расчесывания в мышиной модели зуда. Так, в моделях *in vitro* и *in vivo* противозудная эффективность сертаконазола была выше, чем у других топических противогрибковых средств [14]. Противозудное действие сертаконазола подтверждено результатами клинических исследований пациентов с микозами кожи [15].

При поражении волосистой части головы шампуни являются высокоэффективной, удобной для применения лекарственной формой [3]. Сертаконазол шампунь лекарственный 2% – лекарственная форма для профилактики и лечения перхоти и себорейного дерматита волосистой части головы [16, 17].

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 25 пациентов с себорейным дерматитом волосистой части головы, среди них 16 (64%) мужчин и 9 (36%) женщин в возрасте от 27 до 48 лет (средний возраст – $33,8 \pm 4,8$ года). У всех пациентов был диагностирован себорейный дерматит волосистой части головы. Лечение включало применение шампуня с 2%-ным сертаконазолом (Сертаверин) ежедневно на протяжении до четырех недель: при достижении клинической ремиссии пациентам было рекомендовано перейти на интермит-

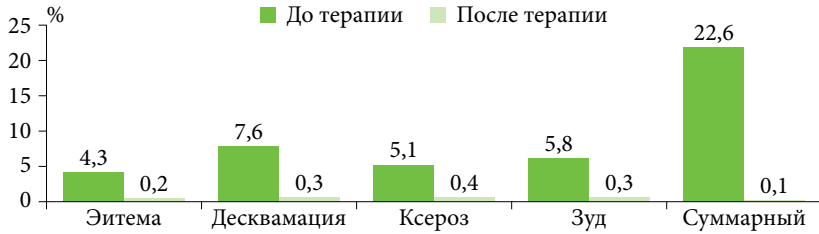


Рис. 1. Динамика показателей ВАШ у пациентов с себорейным дерматитом на фоне лечения шампунем сертаконазола 2% (Сертаверин)

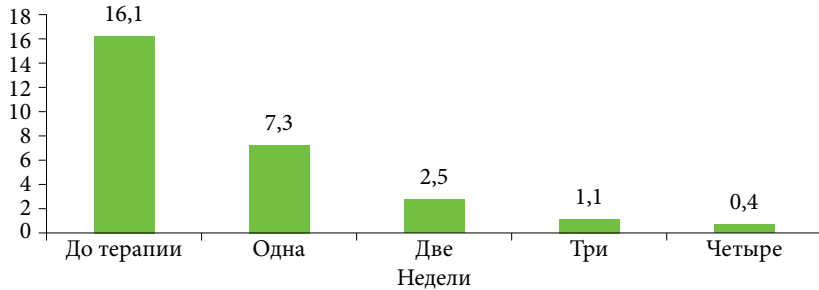


Рис. 2. Динамика показателей ДИКЖ (баллы) у пациентов с себорейным дерматитом на фоне лечения шампунем сертаконазола 2% (Сертаверин)



Рис. 3. Клинические примеры использования шампуня Сертаверин

тирующую схему использования шампуня сертаконазола 2% один раз в неделю.

Клинические симптомы (визуально-аналоговая шкала (ВАШ): эритема, десквамация, ксероз, зуд) оценивали до и после лечения (четыре недели). Качество жизни пациентов изучали с учетом динамики дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Результаты и обсуждение

После терапии с применением шампуня Сертаверин у всех пациентов наблюдалась выраженная положительная динамика: через неделю применения у 13 (52%) отмечалась клиническая ремиссия, у 5 (20%) пациентов – значительное улучшение и у 7 (28%) – улучшение. Через две недели терапии клиническая ремиссия была констатирована у 17 (68%) пациентов, значительное улучшение – у 8 (32%). К концу четвертой недели у 100% больных наблюдалась клиническая ремиссия. Динамика показателей ВАШ представлена на рис. 1. После терапии снижение суммарного индекса ВАШ составило 98%.

Данные клинической эффективности подтверждались динамикой показателей качества жизни (рис. 2). Так, ДИКЖ снизился на 97%.

Побочных эффектов ни у одного пациента не отмечалось. Все больные отметили удобство применения шампуня сертаконазола 2% (Сертаверин) и его хорошие органолептические свойства.

Таким образом, данное клиническое наблюдение подтвердило высокую эффективность и безопасность шампуня сертаконазола 2% (Сертаверин) у пациентов с себорейным дерматитом (рис. 3).

Выводы

1. Сертаконазол обладает широким спектром антимикотической активности, позволяющей в короткие сроки добиться клинического выздоровления у пациентов с себорейным дерматитом. Высокая липофильность сертаконазола приводит к накоплению его в глубоких слоях кожи, обеспечивая сохранение в ней эффективной терапевтической концентрации в течение 48 часов после аппликации. Препарат не оказывает системного действия, не вызывает побочных эффектов и хорошо переносится больными, что положительно сказывается на комплаентности пациентов.

2. Высокая эффективность и безопасность сертаконазола шампуня лекарственного 2% (Сертаверин) при лечении больных себорейным дерматитом волосистой части головы подтверждается реальной клинической практикой, что позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с данной патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Peyri J., Lleonart M. Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98 (7): 476–842.
2. Prohic A., Kasumagic-Halilovic E. Identification of *Malssezia* species from immunocompetent and immunocompromised patient with seborrheic dermatitis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010; 14 (12): 1019–1023.

ЭКЗИЛАК®

Тербинафин + Эконазол

**ИННОВАЦИОННЫЙ¹
ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ ЛАК**

НОВИНКА



СИНЕРГИЯ ДВУХ МОЛЕКУЛ



УНИКАЛЬНАЯ
КОМБИНАЦИЯ²



ДВА АКТИВНЫХ
КОМПОНЕНТА



УДОБСТВО
НАНЕСЕНИЯ



ГЛУБОКОЕ
ПРОНИКНОВЕНИЕ³



199106, Россия, г. Санкт-Петербург, 24 линия В. 0., д. 27 А
www.vertex.spb.ru

Реклама

1. Патент № 2601896. Копатько С. А. КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОГТЕЙ. – 2016.
2. Единственный лекарственный лак для ногтей с комбинацией тербинафин + эконазол по данным ГРЛС на 01 декабря 2021 г.
3. Nair A. B. et al. Alteration of the diffusional barrier property of the nail leads to greater terbinafine drug loading and permeation //International journal of pharmaceuticals. – 2009. – Т. 375. – №. 1-2. – С. 22-27.

Телефон горячей линии:
8-800-2000-305

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



3. Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению. Клиническая дерматология и косметология. 2020; 19 (4): 451–458.
4. Agut J., Palacin C., Salgado J., et al. Direct membrane-damaging effect of sertaconazole on *Candida albicans* as a mechanism of its fungicidal activity. *Arzneim.-Forsh. Drug Res.* 1992; 42 (5a): 721–724.
5. Илешина Т.В. Себорейный дерматит. Русский медицинский журнал. 2004; 12 (5): 324–326.
6. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В. Топические формы сертаконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2014; 5: 106–111.
7. Palacin C., Tarrago C., Agut J., Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2001; 23 (2): 61–64.
8. Susilo R., Korting H.C., Strauss U.P. Dermatofungaloses of the glabrous skin: a double-blind, randomised, 181 comparative trial of sertaconazole 2% cream once daily versus vehicle. *Clin. Drug. Investig.* 2003; 23 (6): 387–394.
9. Savin R., Jorizzo J. The safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% for tinea pedis. *Cutis.* 2006; 78 (4): 268–274.
10. Sur R., Babad J.M., Garay M., et al. Anti-inflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38-COX-2-PGE2 pathway. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128 (2): 336–344.
11. Goldust M., Ranjesh M.R., Amirinia M., et al. Sertaconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.* 2013; 1: 1–3.
12. Goldust M., Rezaee E., Raghifar R., Hemayat S. Treatment of seborrheic dermatitis: the efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0.03% cream. *Ann. Parasitol.* 2013; 59 (2): 73–77.
13. Goldust M., Rezaee E., Raghifar R. Treatment of seborrheic dermatitis: comparison of sertaconazole 2% cream versus pimecrolimus 1% cream. *Ir. J. Med. Sci.* 2013; 182 (4): 703–706.
14. Kircik L. Observational evaluation of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of pruritus related to tinea pedis. *Cutis.* 2009; 84: 279–283.
15. Liebel F., Lyte P., Garay M., et al. Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. *Arch. Dermatol. Res.* 2006; 298 (4): 191–199.
16. Goldust M., Rezaee E., Raghifar R., Hemayat S. Treatment of seborrheic dermatitis: the efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0.03% cream. *Ann. Parasitol.* 2013; 59 (2): 73–77.
17. Goldust M., Rezaee E., Raghifar R. Treatment of seborrheic dermatitis: comparison of sertaconazole 2% cream versus pimecrolimus 1% cream. *Ir. J. Med. Sci.* 2013; 182 (4): 703–706.

Seborrheic Dermatitis of the Scalp: From the Pathogenesis to the Reasonable Treatment

L.S. Kruglova, PhD, Prof.¹, E.S. Markelova²

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

² Polyclinic No. 5 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

Contact person: Larisa Sergeevna Kruglova, kruglovals@mail.ru

*Current treatments for seborrheic dermatitis are based on data supporting its fungal etiology. Antifungal agents belonging to the imidazole series of antimycotic drugs, to which *Malassezia* are highly sensitive, are considered the most effective. When the scalp is affected, shampoos are a highly effective, easy-to-use dosage form. Sertaconazole medicinal shampoo 2% is a medicinal form for the prevention and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis of the scalp.*

Material and methods. We observed 25 patients with seborrheic dermatitis of the scalp, including 16 (64%) men and 9 (36%) women aged 27 to 48 years. All patients were diagnosed with seborrheic dermatitis of the scalp. Treatment included the use of sertaconazole 2% shampoo (Sertaverine) daily for up to 4 weeks: when clinical remission was achieved, patients were advised to switch to an intermittent regimen of sertaconazole 2% shampoo once a week. Clinical symptoms (VAS scale: erythema, desquamation, xerosis, pruritus) were assessed before and after treatment (4 weeks). The quality of life of patients was studied taking into account the dynamics of DIQL (dermatological index of quality of life).

Results. After therapy with Sertaverin shampoo, all patients showed a pronounced positive trend: after 1 week of use, 13 (52%) had clinical remission, 5 (20%) had a significant improvement, and 7 (28%) improved. After 2 weeks of therapy, clinical remission was observed in 17 (68%) patients, a significant improvement in 8 (32%) patients. By the end of 4 weeks, 100% of patients were in clinical remission. After therapy, the decrease in the total VAS index was 98%. The WIQL index fell by 97%.

Conclusions. The high efficacy and safety of sertaconazole medicinal shampoo 2% (Sertaverin) in the treatment of patients with seborrheic dermatitis of the scalp is confirmed by real clinical practice, which allows us to recommend it for the treatment of patients with this pathology.

Key words: seborrheic dermatitis of the scalp, therapy, sertaconazole, shampoo

МЕДЗНАНИЯ⁺

МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КЛАСТЕР

КРУПНЕЙШАЯ ЦИФРОВАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА В ОБЛАСТИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ (НМО).

Обучение с МедЗнания это:

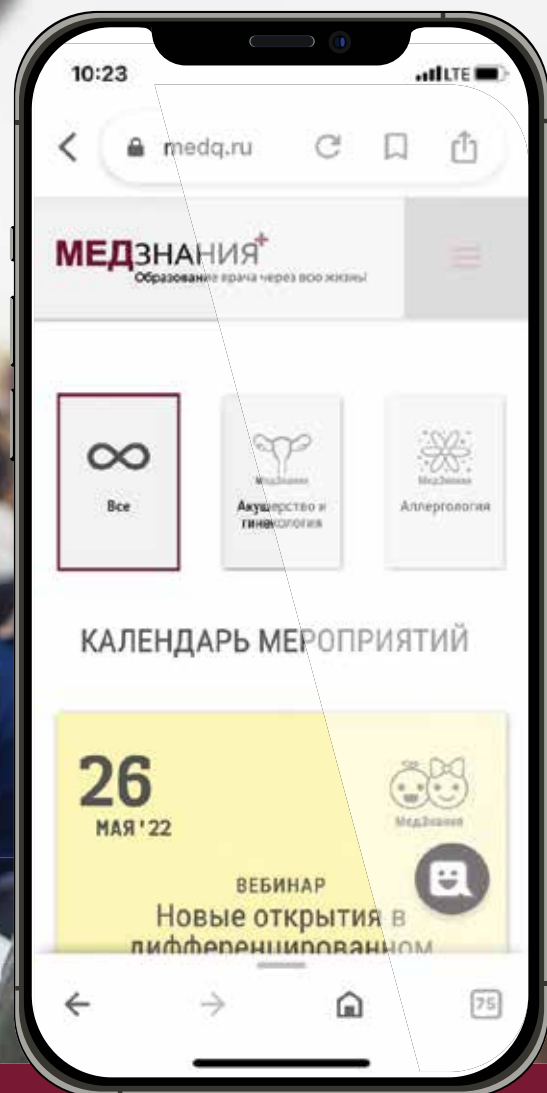
- Ежедневно обновляющийся календарь мероприятий;
- Широкий выбор специальностей;
- Бесплатное участие;
- Очный и дистанционный форматы;
- Выдача баллов НМО и сертификатов об участии;
- Ведущие эксперты в области медицины;
- Большой архив мероприятий;
- Актуальные медицинские статьи;
- Возможность общения с экспертами и коллегами.



Сайт www.medq.ru

НАЧНИТЕ СВОЁ ОБУЧЕНИЕ ВМЕСТЕ С НАМИ!

Больше мероприятий
на нашем сайте



КОНТАКТЫ:

www.medq.ru

info@medq.ru

+7 495 116 03 77



¹ ООО «Скин Арт»,
Москва

² Центр
стратегического
планирования
и управления
медико-биологическими
рисками здоровью,
Москва

³ Центральная
государственная
медицинская
академия Управления
делами Президента
Российской Федерации,
Москва

Организация микроциркуляторного русла незрелых гипертрофических рубцов кожи и патогенетическое обоснование комплексного применения импульсного лазера на красителе и фонофореза коллагеназ в коррекции параметров микроциркуляторно-тканевых систем

К.В. Исмаилян¹, С.Н. Нагорнев, д.м.н., проф.², Л.С. Круглова, д.м.н., проф.³,
В.К. Фролков²

Адрес для переписки: Сергей Николаевич Нагорнев, drnag@mail.ru

Для цитирования: Исмаилян К.В., Нагорнев С.Н., Круглова Л.С., Фролков В.К. Организация микроциркуляторного русла незрелых гипертрофических рубцов кожи и патогенетическое обоснование комплексного применения импульсного лазера на красителе и фонофореза коллагеназ в коррекции параметров микроциркуляторно-тканевых систем. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 22–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-22-27

Цель – оценить динамику параметров микроциркуляторно-тканевых систем (МТС) незрелых гипертрофических рубцов кожи (ГРК) при комбинированном применении импульсного лазера на красителе (ИЛК) и фонофореза ферменкола.

Материал и методы. Проведено проспективное контролируемое исследование 57 пациентов с незрелыми (до шести месяцев) ГРК. Все больные были разделены методом простой фиксированной рандомизации на две группы. Первая группа получала курсовую локальную компрессионную терапию с использованием силиконовых пластин в течение двух месяцев. Второй группе было проведено воздействие ИЛК в комбинации с фонофорезом ферменкола. Показатели МТС в зоне рубца оценивали с помощью лазерного диагностического комплекса «ЛАЗМА-МЦ». Диагностику состояния МТС у пациентов с ГРК проводили дважды: до начала лечения и через две недели после окончания курсового лечения.

Результаты. Применение ИЛК, обладающего способностью вызывать селективную коагуляцию микрососудистых структур рубцовой ткани, а также фонофореза коллагеназ, активирующих процессы ферментативной деградации фибриллярных белков в зоне рубца, сопровождалось более выраженной положительной динамикой показателей микроциркуляции по сравнению с использованием силиконовых пластин, что свидетельствует о патогенетически ориентированном типе терапевтического воздействия.

Заключение. Рассматриваемая комплексная технология применения ИЛК и фонофореза ферменкола для коррекции незрелых ГРК реализует свой терапевтический потенциал за счет возросших регуляторных возможностей микрогемодинамики и оптимизации кислородзависимых процессов в зоне рубца, что проявляется снижением коллагенсинтетических процессов, ускоренной элиминацией внеклеточного матрикса в зоне рубца и ремоделированием рубцовой ткани.

Ключевые слова: импульсный лазер на красителе, микроциркуляторно-тканевые системы, незрелые гипертрофические рубцы кожи, фонофорез, ферменкол



Введение

Патологические рубцы кожи, возникающие после хирургических вмешательств и травм, представляют собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную широкой распространенностью и высокой частотой встречаемости заболевания, выраженными субъективными проявлениями, возникновением контрактур суставов и нарушением функции опорно-двигательного аппарата, снижающими качество жизни пациентов [1, 2]. Среди гипертрофических рубцов кожи (ГРК), доминирующих в структуре рубцовых деформаций, особое место занимают незрелые ГРК (до 12 месяцев), которые имеют характерный бурый цвет и сопровождаются выраженным болевым синдромом и зудом [3], а при частом расположении на открытых участках тела (лицо, шея, руки) вызывают эстетический дискомфорт, негативно сказываясь на психоэмоциональном состоянии и поведении пациентов [2, 4]. Морфологической особенностью незрелых ГРК, определяющих их характерный внешний вид, является повышенная микроциркуляторная перфузия [5, 6], возникающая вследствие активного ангиогенеза в зоне раневого дефекта под влиянием ряда ангиогенных факторов [7, 8]. Как показали исследования, именно особенности микроциркуляторного русла в рубцово-измененной ткани определяют риск развития патологического рубцевания кожи [9], а также обуславливают выбор тактики лечения [10]. Вместе с тем анализ литературных источников по данной проблеме позволил установить, что, несмотря на выявление с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) признаков усиленной тканевой перфузии в ГРК, оценка микроскопической картины биоптатов указывает на развитие циркуляторной гипоксии [11]. В исследовании О.В. Филипповой и соавт. [10], посвященном сравнительной оценке сосудистого русла ГРК в разные сроки их формирования, показано, что увеличение суммарной площади микрососудистого русла, наблюдаемое на этапе созревания ГРК, не связано с ростом числа сосудов, а происходит за счет дилатационных механизмов посткапиллярных венул, что сопровождается нарушением оттока крови и визуализируется в виде отека и насыщенного багрового оттенка. Патогенетическое участие микроциркуляторного фактора в развитии ГРК, по мнению ряда авторов, может проявляться в индукционной трансформации адвентициальных клеток и эндотелиоцитов в диспластические фибробласты, которые, проявляя низкую чувствительность к апоптотическим регуляторным сигналам, выступают активной зоной роста диспластически измененной соединительной ткани за счет усиленного образования коллагена типов I и III [12]. С учетом роли микрососудистого компонента в развитии незрелых ГРК, патогенетически обоснованным выглядит применение сосудистых лазеров для коррекции рубцовых изменений кожи, находящихся на стадии созревания. На сегодняшний день наиболее эффективным в отношении сосудистого компонента кожи является импульсный лазер на красителе (ИЛК) с длиной волны 575–595 нм и низкой плотностью энергии [6, 13]. Как

показали сравнительные исследования, применение ИЛК для коррекции гипертрофических рубцов, в отличие от ультраимпульсного фракционного лазера на CO₂, характеризуется отсутствием выраженных болевых ощущений, быстрым восстановлением после процедуры, безопасностью и большей эффективностью [13]. Данная технология лазерной терапии обеспечивает проникновение световых волн в дерму, где происходит их поглощение хромофором-мишенью, в качестве которого выступает оксигемоглобин [14]. Наблюдаемая коагуляция сосудистого локуса, питающего ГРК, определяет развитие клинического эффекта [6]. Важный положительный момент лазеротерапии с помощью ИЛК – избирательность коагуляционного воздействия, обеспечивающая сохранность окружающей сосуд ткани. Согласно положениям теории селективного фототермолиза, это достигается в том случае, когда коэффициенты поглощения мишени и окружающей ткани различны, а продолжительность лазерного импульса меньше термической релаксации сосуда [15, 16].

Дополнительным фактором, повышающим эффективность лазерной терапии ГРК, служит курсовое применение фонофореза ферментных препаратов, в частности коллагеназа [17]. Под влиянием внутридермального введения ферментов происходит разрушение коллагеновых структур ткани, избыток которых образовался за счет дефицита эндогенных коллагеназ.

Цель исследования – оценка динамики параметров микроциркуляторно-тканевых систем незрелых ГРК при комбинированном применении ИЛК и фонофореза коллагеназа.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 57 пациентов (20 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 19 до 50 лет (средний возраст $34,6 \pm 0,68$ года) с незрелыми (до шести месяцев) ГРК. Все больные в соответствии с процедурой простой фиксированной рандомизации были разделены на две группы. Пациенты первой группы (контрольная, $n = 28$) в соответствии с клиническим протоколом [18] получали курсовую локальную компрессионную терапию с использованием силиконовых пластин в течение двух месяцев. Пациентам второй группы (основная, $n = 29$) была проведена курсовая лазеротерапия ИЛК в комбинации с фонофорезом 0,01%-ного геля ферменкола. Для ИЛК использовали аппарат Vbeam Perfecta (Candela Corporation, США; РУ № РЗН 2017/5599 от 31.03.2017) с генерируемой длиной волны 595 нм, обеспечивающей проникновение излучения в дерму без потери энергии. При этом длительность импульса составляла 1,5 мс, плотность энергии – 10–15 Дж/см², размер пятна – 5–10 мм. Длина волны, генерируемая аппаратом, обеспечивает проникновение излучения в дерму без потери энергии благодаря феномену рассеивания. Технология микроимпульсных воздействий, предусматривающая разделение лазерного пучка на восемь импульсов малой длительности, обеспечивает эффективность и безопасность воздействия. Дополнительно с помощью системы криогенного спрея происходит охлаждение поверхностного слоя кожи, что существенно



снижает риск термической коагуляции тканей дермы [19]. Курс лечения состоял из двух процедур ИЛК, проводимых через один месяц.

Ультразвуковой фонофорез ферменкола (препарата коллагеназ гидробионтного происхождения) проводили с помощью аппарата УЗТ 1.3.01Ф (МедТекко, Россия; РУ № 29/06030403/5427-03) с частотой колебаний 2640 МГц и интенсивностью УЗ-воздействия 0,2 Вт/см² (при локализации ГРК на лице) и 0,4 Вт/см² (при ГРК туловища и конечностей). Курс лечения включал два цикла по пять ежедневных процедур длительностью 10 минут каждая. Второй цикл проводили через три-четыре недели после пятой процедуры первого цикла. Для изучения показателей микроциркуляторно-тканевых систем (МТС) в зоне ГРК был применен мультипараметрический подход с использованием лазерного диагностического комплекса «ЛАЗМА-МЦ» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Данный диагностический комплекс позволяет определять параметры тканевой перфузии методом ЛДФ, оценивать уровень сатурации O₂ смешанной крови в микроциркуляторном русле с помощью оптической тканевой оксиметрии, а также исследовать активность трансмембранных белков электрон-транспортной цепи с помощью лазерной флуоресцентной спектроскопии. Таким образом, состояние МТС оценивали по следующим параметрам:

- показатель микроциркуляции крови (I_m, пф. ед.);
- доля нутритивного кровотока (I_{nutr}, пф. ед.);
- показатель шунтирования (VI(I_m), отн. ед.);
- величина эндотелиального тонуса (ЕТ, отн. ед.);
- величина нейрогенного тонуса (NT, отн. ед.);
- величина миогенного тонуса (MT, отн. ед.);
- скорость потребления кислорода (ОС, отн. ед.);
- показатель окислительного метаболизма (ОМІ, отн. ед.).

Обследование пациентов проводили в положении лежа на косметологической кушетке, позволяющей регулировать высоту, а также углы наклона спинки и ножной секции. Проведению ЛДФ предшествовало измерение артериального давления, что позволяло исключить получение неточных результатов, связанных с гипер- и гипотоническими состояниями пациентов. Зонд устанавливали перпендикулярно к поверхности рубца, избегая сильного давления на кожу; измерение проводили в зоне эпицентра ГРК.

Таблица 1. Состояние МТС незрелых ГРК и здоровой кожи

| Показатель | Зона интактной кожи | Зона незрелого ГРК |
|--|---------------------|--------------------|
| Показатель микроциркуляции, I _m , пф. ед. | 14,9 ± 0,13 | 24,2 ± 0,32* |
| Доля нутритивного кровотока, I _{nutr} , пф. ед. | 7,3 ± 0,06 | 3,5 ± 0,05* |
| Показатель шунтирования, VI(I _m), отн. ед. | 2,2 ± 0,02 | 6,7 ± 0,09* |
| Величина эндотелиального тонуса, ЕТ, отн. ед. | 1,7 ± 0,02 | 1,8 ± 0,03* |
| Величина нейрогенного тонуса, NT, отн. ед. | 1,9 ± 0,02 | 2,0 ± 0,04 |
| Величина миогенного тонуса, MT, отн. ед. | 2,4 ± 0,02 | 3,5 ± 0,05* |
| Скорость потребления кислорода, ОС, отн. ед. | 410,5 ± 5,5 | 246,3 ± 4,4* |
| Показатель окислительного метаболизма, ОМІ, отн. ед. | 3,6 ± 0,03 | 2,2 ± 0,03* |

* Достоверное отличие от интактной кожи при p < 0,05.

Диагностику состояния МТС у пациентов с ГРК проводили дважды: до начала лечения и через две недели после окончания курсового лечения. Для генерации референсных значений МТС были выполнены исследования на симметричной области тела, не пораженной ГРК. Все участники данного исследования дали информированное письменное согласие согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 14155-2014.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.6 (StatSoft, США), используя параметрические методы оценки достоверности статистических различий, а также возможности корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка исходных параметров МТС в зоне рубца и интактных участков кожи, представленная в табл. 1, указывает на то, что незрелые ГРК характеризуются повышением тканевой перфузии на 62% (p < 0,05). Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов, которые при проведении ЛДФ и лазерной спекл-визуализации незрелых рубцов обнаружили усиление уровня кровенаполнения рубцовой ткани [20, 21].

Патогенетическую основу данного микроциркуляторного феномена составляют процессы ангиогенеза, активируемые при глубоких повреждениях дермы [22]. Уровень ангиогенеза тесно коррелирует с выраженностью воспалительного процесса, поскольку пребывающие в зоне воспаления клетки (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки и эозинофилы) вырабатывают повышенное содержание ангиогенных факторов (VEGF, bFGF, ангиопоэтин 1, интерлейкины, протеазы и др.) [7]. Избыточный характер образования сосудистой русла у пациентов с рубцовыми изменениями кожи, по мнению G. Hosoda и соавт., может выполнять функцию раннего индикатора развития ГРК [9]. В частности, высказывается точка зрения, согласно которой чрезмерное воспаление определяет вероятность и риск развития плотного, плохо заживающего рубца [8].

Проведенный анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм убедительно свидетельствует о том, что в зоне незрелого ГРК снижается амплитуда флаксмоций низкочастотного спектра (в основном миогенного диапазона), что вполне закономерно сопровождалось достоверным повышением миогенного тонуса сосудов (MT: +46%, p < 0,05). Такая перестройка частотных характеристик спектра характерна для развития гиперемической формы нарушения микроциркуляции, когда наблюдаются усиленный приток крови в сосуды микроциркуляторного русла, увеличение капиллярной сети, расширение осевого «цилиндра» и, как следствие, снижение скорости кислородного обмена в ткани (ОС) [23]. На этот феномен указывает снижение нутритивного объема кровотока на 52% (p < 0,05), развившееся на фоне снижения активности вазомоторных механизмов регуляции микроциркуляции. Уровень нутритивного кровотока во многом определяют показатель окислительного метаболизма (ОМІ), поскольку в математическом выражении ОМІ представляет собой отношение I_{nutr} к сумме



амплитуд флуоресценции двух коферментов электрон-транспортной цепи (НАДН и ФАД) [24]. В нашем исследовании ОМІ в ткани ГРК было ниже на 39% ($p < 0,05$) по сравнению с интактной зоной.

Таким образом, совокупность показателей МТС рубца кожи указывает на развитие циркуляторной гипоксии застойного типа, характеризующейся резким снижением эффективности энергетического обмена, что, в свою очередь, является мощным пусковым фактором усиленного образования коллагеновых волокон. Наиболее вероятным механизмом развития гипоксического состояния в ткани незрелого ГРК является сдавливание сосудов коллагеном [10]. По мнению авторов, выраженное увеличение просвета сосудов на ранних стадиях образования рубца сопровождается повышением сосудистой проницаемости для белков плазмы крови, которые усиливают образование соединительной ткани и коллагена. Динамика оцениваемых показателей при применении различных схем терапии незрелых ГРК представлена в табл. 2.

Установлено, что технология ИЛК в комбинации с фонофорезом ферменкола обладает более выраженным корригирующим потенциалом в отличие от стандартного компрессионного лечения с помощью силиконовых пластин. В частности, под влиянием курсового применения физиотерапевтических факторов наблюдали достоверное уменьшение тканевой микроциркуляции в зоне рубца на 34% ($p < 0,05$), реализуемое на фоне снижения показателя шунтирования и роста объемных параметров нутритивного звена микроциркуляции. Ключевым моментом, объясняющим механизм выявленных микроциркуляторных феноменов, выступает способность импульсного лазера вызывать повреждение микрососудистых структур рубцовой ткани вследствие селективной коагуляции сосуда и его тромбоза [15]. С учетом диаметра новообразованных сосудов в ткани незрелого ГРК (до 100 мкм) и глубины их расположения, выбранное время термической релаксации при применении ИЛК, составляющее 1,5 мс, обеспечивает достижение сосудодвигательной и их посткоагуляционную облитерацию.

Несмотря на заметное редуцирование сосудистого компонента незрелого ГРК при использовании ИЛК и других лазеров, многие авторы отмечают значительное улучшение клинической картины заболевания. Данный

феномен объясняется тем, что патологическая васкуляризация незрелых ГРК сопровождается усилением проницаемости сосудистой стенки для плазменных белков, активируя коллагенсинтетическую активность фибробластов [10]. А поскольку патогенез формирования ГРК отражает степень равновесия между процессами образования коллагена типов I и II и разрушения компонентов внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами (ММП), то применение ИЛК в этих условиях с последующей облитерацией гиперемизированных сосудов способствует снижению синтеза коллагена и поддержанию необходимого для ремоделирования рубцовой ткани баланса разнонаправленных процессов. Также не исключается активирующее влияние лазерного излучения на каталитический домен ММП, включая непротеолитический механизм усиленного образования ММП из проферментов в условиях возросшего уровня хаотропных агентов [25].

Применение фонофореза коллагеназ при незрелых ГРК, когда в патогенезе преобладают процессы синтеза коллагена над его ферментативным разрушением, выступает патогенетически обоснованной процедурой, способствующей элиминации внеклеточного матрикса и устранению основных субъективных проявлений патологического рубцевания кожи [26]. Применяемое при этом ультразвуковое воздействие служит дополнительным фактором, повышающим эффективность терапии, способствуя более глубокому проникновению препарата коллагеназ за счет микромассажного эффекта в сочетании с локальным усилением гемо- и лимфодинамики [27]. Возросшее качество капиллярной перфузии, которое было отмечено и в ряде других работ, посвященных использованию ИЛК [6, 28], сопровождалось усилением процессов кислородного метаболизма, что свидетельствует об угнетении хронического воспаления и ремоделировании рубцовой ткани.

В контрольной группе изменения носили достоверно менее выраженный характер и проявлялись умеренным регрессом показателя микроциркуляции и значений шунтового кровотока, а также незначительным усилением O_2 -зависимых процессов. В отношении силиконовых пластин доминирует точка зрения, согласно которой при их применении создаются условия повышенной гидратации ткани рубца, в результате чего снижаются про-

Таблица 2. Динамика показателей МТС незрелых ГРК при различных схемах терапии

| Показатель | Контрольная группа | | Основная группа | |
|--|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
| | Исходное состояние | После курсового лечения | Исходное состояние | После курсового лечения |
| Показатель микроциркуляции, I_m , пф. ед. | 23,7 ± 0,45 | 19,4 ± 0,37* | 24,7 ± 0,46 | 16,3 ± 0,31*# |
| Доля нутритивного кровотока, I_{nutr} , пф. ед. | 3,6 ± 0,07 | 3,9 ± 0,08 | 3,4 ± 0,06 | 6,2 ± 0,12*# |
| Показатель шунтирования, $VI(I_m)$, отн. ед. | 6,6 ± 0,14 | 5,1 ± 0,10* | 6,8 ± 0,13 | 2,7 ± 0,05*# |
| Величина эндотелиального тонуса, ET, отн. ед. | 1,8 ± 0,03 | 2,0 ± 0,04 | 1,8 ± 0,04 | 1,9 ± 0,04 |
| Величина нейрогенного тонуса, NT, отн. ед. | 2,1 ± 0,05 | 2,0 ± 0,05 | 1,9 ± 0,05 | 2,0 ± 0,04 |
| Величина миогенного тонуса, MT, отн. ед. | 3,6 ± 0,07 | 3,3 ± 0,06* | 3,4 ± 0,06 | 2,9 ± 0,05*# |
| Скорость потребления кислорода, ОС, отн. ед. | 251,2 ± 5,5 | 298,7 ± 6,6* | 242,0 ± 5,4 | 285,3 ± 8,3*# |
| Показатель окислительного метаболизма, ОМІ, отн. ед. | 2,3 ± 0,05 | 2,7 ± 0,06* | 2,1 ± 0,04 | 3,1 ± 0,07*# |

* Достоверное отличие от соответствующего показателя в исходном состоянии при $p < 0,05$.

Достоверное отличие от контрольной группы при $p < 0,05$.



лиферативная активность фибробластов и синтез ими коллагена [1, 29]. Дополнительным моментом выступает способность силиконовых пластин повышать активность коллагеназ вследствие повышения температуры на поверхности ГРК, что ускоряет его моделирование [30]. В целом выявленные изменения исходных параметров МТС, сформировавшиеся в тканях незрелых ГРК, свидетельствуют о выраженной корригирующей активности комплексного применения ИЛК и фонофореза ферменкола, в результате которой наблюдаются рост резервных возможностей регуляторных механизмов поддержания микроциркуляции, усиление противовоспалительного эффекта, улучшение транспорта кислорода кровью и активации трансмембранного переноса электронов по цепи трансмембранных белков электрон-транспортной цепи тканевого дыхания.

Заключение

Параметры МТС незрелых ГРК свидетельствуют о развитии гиперемической формы нарушения микроциркуляции, когда на фоне повышенной капиллярной перфузии наблюдаются нарушения кислородного обмена, характерные для застойной формы циркуляторной ги-

поксии. Применение ИЛК, обладающего способностью вызывать селективную коагуляцию микрососудистых структур рубцовой ткани, а также фонофореза коллагеназ, активирующих процессы ферментативной деградации фибриллярных белков в зоне рубца, сопровождается более выраженной положительной динамикой показателей микроциркуляции по сравнению с использованием силиконовых пластин, что свидетельствует о патогенетически ориентированном типе терапевтического воздействия. Рассматриваемая комплексная технология коррекции незрелых ГРК реализует свой терапевтический потенциал вследствие возросших регуляторных возможностей микрогемодинамики и оптимизации кислородзависимых процессов в зоне рубца, что проявляется снижением коллагенсинтетических процессов, ускоренной элиминацией внеклеточного матрикса в зоне рубца и ремоделированием рубцовой ткани. ●

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. Клинические проявления, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Прохоров Д.В., Щербенева А.А., Нгема М.В. и др. Рубцы кожи: современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностике. Крымский терапевтический журнал. 2021; 2: 18–24.
3. Андреева В.В., Кузьмина Е.Н. Современный взгляд на классификацию рубцовых деформаций кожи. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 4 (34): 83–86.
4. Ковалева Л.Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016; 1–4: 188–198.
5. Макматов-Рысь М.Б., Чурсинова Ю.В., Куликов Д.А. и др. Пилотное исследование применения лазерной флуоресцентной спектроскопии и оптической тканевой оксиметрии в диагностике и оценке течения рубцовых поражений кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (4): 506–513.
6. Deng H., Tan T., Luo G., et al. Vascularity and thickness changes in immature hypertrophic scars treated with a pulsed dye laser. Lasers Surg. Med. 2020; 1.
7. Хмельницкая К.А., Гудкова А.Я., Шляхто Е.В. Современные представления о клеточно-молекулярных механизмах ангиогенеза. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2015; 22 (1): 6–13.
8. DiPietro L.A. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. J. Leukoc. Biol. 2016; 100 (5): 979–984.
9. Hosoda G., Holloway G.A., Heimbach D.M. Laser Doppler flowmetry for the early detection of hypertrophic burn scars. J. Burn. Care Rehabil. 1986; 7 (6): 496–497.
10. Филиппова О.В., Афоничев К.А., Красногорский И.Н., Вашетко Р.В. Клинико-морфологические особенности сосудистого русла гипертрофической рубцовой ткани в разные сроки ее формирования. Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery. 2017; 5 (3): 25–36.
11. Чурсинова Ю.В., Куликов Д.А., Рогаткин Д.А. и др. Лазерная флуоресцентная спектроскопия и оптическая тканевая оксиметрия в диагностике фиброза кожи. Biomedical Photonics. 2019; 8 (1): 38–45.
12. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. Сибирский медицинский журнал. 2012; 110 (3): 8–12.
13. Li N., Yang L., Cheng J., et al. Clinical comparative study of pulsed dye laser and ultra-pulsed fractional carbon dioxide laser in the treatment of hypertrophic scars after burns. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2018; 34 (9): 603–607.
14. Бельшева Т.С., Котлукова Н.П., Валиев Т.Т. и др. Результаты лазеротерапии младенческих гемангиом у детей со стойкими остаточными явлениями после системной терапии пропранололом: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (5): 418–425.
15. Пушкарева А.Е., Пономарев И.В., Казарян М.А., Ключарева С.В. Сравнительный анализ нагрева кровеносных сосудов различными медицинскими лазерами с помощью численного моделирования. Оптика атмосферы и океана. 2018; 31 (3): 229–232.
16. Потехаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. М.: Capital Press, 2015.



17. Нагорнев С.Н., Ильин М.В., Рыгина К.В. и др. Влияние комплексного применения фракционного фототермолиза и ультрафонофореза ферменкола на динамику клинических показателей больных с рубцовыми изменениями кожи. Физиотерапевт. 2014; 4: 63–71.
18. Клинический протокол по диагностике и лечению пациентов с рубцовыми поражениями кожи. <https://pandia.ru/text/80/521/21751.php>.
19. Шакина Л.Д., Пономарев И.В., Смирнов И.Е. Лазерная хирургия сосудистых опухолей кожи у детей раннего возраста. Российский педиатрический журнал. 2019; 22 (2): 99–105.
20. Ehrlich H.P., Kelley S.F. Hypertrophic scar: an interruption in the remodeling of repair – a laser Doppler blood flow study. Plast. Reconstr. Surg. 1992; 90 (6): 993–998.
21. Stewart C.J., Frank R., Forrester K.R., et al. A comparison of two laser-based methods for determination of burn scar perfusion: laser Doppler versus laser speckle imaging. Burns. 2005; 31 (6): 744–752.
22. Никонорова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А. Роль трансформирующего фактора роста бета-1 и фактора роста эндотелия сосудов в формировании кожных рубцов. Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина. 2021; 25 (3): 235–242.
23. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. М.: РУДН, ГНЦ ЛМ, 2012.
24. Глаголева Е.Н., Сидоров В.В., Подоплека Н.Д., Файзуллина Д.Р. Оценка микроциркуляторно-тканевых систем после косметологических процедур, направленных на коррекцию возрастных изменений. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19 (3): 25–30.
25. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019; 2: 3–16.
26. Часнойть А.Ч., Жилинский Е.В., Серебряков А.Е., Тимошок Н.Ю. Оценка противорубцовой эффективности препарата Ферменкол®. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2016; 1 (19): 24–34.
27. Ходарев С.В., Прядко О.И., Рубанова Т.Г. Лечение келоидных и гипертрофических рубцов методом сочетанного применения отечественного препарата «Лонгидаза 3000 МЕ» и ультразвука. Главный врач Юга России. 2009; 4 (19): 46–48.
28. Xie W.G., Lei F., Wang J., et al. Clinical effects of sequential laser treatments on early stage hypertrophic burn scars. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2018; 34 (9): 615–623.
29. Jiang Q., Chen J., Tian F., Liu Z. Silicone gel sheeting for treating hypertrophic scars. Cochrane Database Syst. Rev. 2021; 9 (9): CD013357.
30. Жилинский Е.В., Часнойть А.Ч., Алексеев С.А., Подгайский В.Н. Применение силиконовых пластин и геля в лечении рубцовых последствий ожогов. Медицина. 2015; 3: 15–18.

Organization of the Microcirculatory Bed of Immature Hypertrophic Scars of the Skin and Pathogenetic Substantiation of the Complex Use of a Pulsed Dye Laser and Phonophoresis of Collagenases in the Correction of Parameters of Microcirculatory Tissue Systems

K.V. Ismailyan¹, S.N. Nagornev, PhD, Prof.², L.S. Kruglova, PhD, Prof.³, V.K. Frolkov²

¹ Skin Art Limited Liability Company, Moscow

² Center for Strategic Planning and Management of Biological Health Risks, Moscow

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

Contact person: Sergey N. Nagornev, drnag@mail.ru

The purpose of the study was to evaluate the dynamics of the parameters of the microcirculatory tissue systems (MTS) of immature hypertrophic skin scars (HSC) with the combined use of a pulsed dye laser (PDL) and Fermentol phonophoresis.

Material and methods. A prospective controlled study of 57 patients with immature (up to 6 months) HSC was performed. All patients were divided into 2 groups by simple fixed randomization. The first group received course local compression therapy using silicone plates for two months. The second group was exposed to PDL in combination with Fermentol phonophoresis. The evaluation of the indicators of MTS in the scar zone was performed using the LAZMA-MC laser diagnostic complex. Diagnosis of the state of MTS in patients with HSC was carried out twice: before the start of treatment and 2 weeks after the end of the course of treatment.

Results. The use of PDL, which has the ability to cause selective coagulation of microvascular structures of scar tissue, as well as phonophoresis of collagenases that activate the processes of enzymatic degradation of fibrillar proteins in the scar zone, was accompanied by a more pronounced positive dynamics of microcirculation indicators compared to the use of silicone plates, which indicates a pathogenetically oriented type of therapeutic effect.

Conclusion. The considered complex technology for the use of PDL and Fermentol phonophoresis for the correction of immature HSC realizes its therapeutic potential due to the increased regulatory capabilities of microhemodynamics and optimization of oxygen-dependent processes in the scar zone, which is manifested by a decrease in collagen-synthetic processes, accelerated elimination of the extracellular matrix in the scar zone and remodeling.

Key words: pulsed dye laser, microcirculatory-tissue systems, immature hypertrophic skin scars, phonophoresis, Fermentol



Оценка эффективности нетакимаба при лечении псориаза

Л.А. Новикова, д.м.н., проф., Е.В. Донцова, д.м.н., А.А. Бахметьев, к.м.н.

Адрес для переписки: Елана Владимировна Донцова, Ledn89@mail.ru

Для цитирования: Новикова Л.А., Донцова Е.В., Бахметьев А.А. Оценка эффективности нетакимаба при лечении псориаза. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-28-32

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание кожи, которым страдает 1–2% населения мира.

Целью исследования была оценка эффективности и переносимости препарата нетакимаб в терапии псориаза.

***Материал и методы.** Под наблюдением находилось 12 пациентов (семь мужчин, пять женщин) в возрасте от 22 до 56 лет с тяжелой формой бляшечного псориаза. Пациенты получали препарат нетакимаб в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций на неделях 0, 1, 2, а затем один раз в четыре недели. Эффективность терапии оценивали по динамике индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), индекса тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) и дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) на второй, четвертой, 12-й неделях лечения. Длительность наблюдения составила один год.*

***Результаты.** На второй неделе у больных псориазом было достигнуто клиническое улучшение – снижение PASI на 29,5%, на четвертой неделе наблюдалось выраженное улучшение – снижение PASI на 56,3%, на 12-й неделе была достигнута клиническая ремиссия – снижение PASI на 93,8%. Важным аспектом достижения высокой эффективности лечения явилось повышение качества жизни пациентов. Нежелательных явлений при проведении терапии нетакимабом не наблюдалось.*

***Заключение.** Препарат нетакимаб показал высокую эффективность в лечении распространенного бляшечного псориаза и хорошую переносимость, что позволяет рекомендовать нетакимаб для лечения этого заболевания.*

Ключевые слова: псориаз, нетакимаб, PASI, NAPSI, DLQI

Псориаз – хроническое воспалительное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной 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]. Распространенность заболевания в европеоидной популяции составляет 2–3% [2], в Российской Федерации – 2% [3, 4].

Совершенствование лечения псориаза – одно из приоритетных направлений дерматовенерологии в связи с хроническим рецидивирующим течени-

ем заболевания, значительным снижением качества жизни, психологической и социальной дезадаптацией [5]. За последнее десятилетие возможности лечения больных псориазом значительно расширились благодаря разработке новых препаратов, которые селективно блокируют продукцию провоспалительных медиаторов, играющих ключевую роль в развитии псориазической болезни. К ним относятся и различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 12, ИЛ-23, ИЛ-17 [6, 7].

Лечение ингибиторами ФНО- α может сопровождаться образованием антител с нейтрализующей активностью [8, 9], которые могут снижать эффективность лечения препаратами этой группы, а также увеличи-



вать риск некоторых побочных реакций. Кроме того, ингибиторы ФНО- α повышают риск реактивации латентного туберкулеза, развития инфекций [10, 11], базальной плоскоклеточной карциномы [12], демиелинизирующих заболеваний нервной системы [13], HBV-инфекции [14]. Поэтому оправданной терапевтической тактикой является назначение ГИБП с меньшим риском осложнений, в частности ингибиторов ИЛ-17, что отражается в особенностях механизма действия и строения молекулы препарата [15, 16].

Цель – оценка эффективности и переносимости препарата нетакимаб в терапии псориаза.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 12 пациентов в возрасте от 22 до 56 лет с установленным диагнозом «псориаз» с тяжелой формой выраженности. Для определения степени тяжести патологического процесса учитывали следующие критерии: распространенность, выраженность клинических проявлений, влияние на качество жизни. Клинические проявления заболевания оценивали с определением индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) [17]. Тяжесть поражения ногтевых пластинок изучали с помощью индекса тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) [18]. Влияние заболевания на качество жизни определяли путем расчета дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) [19].

Все пациенты получали препарат нетакимаб (Эфлейра), отечественный оригинальный ингибитор ИЛ-17, позволяющий проводить доступную терапию псориаза. Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим ИЛ-17А, находящийся непосредственно в тканях или в крови и других биологических жидкостях [20]. ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого преимущественно обусловлена активацией Th17-лимфоцитов. В рамках врожденного иммунитета ИЛ-17А выполняет защитную роль. При хронических иммуновоспалительных заболеваниях патологическая активация Th17-лимфоцитов и гиперпродукция ИЛ-17 стимулируют Т-клеточный ответ и усиленную продукцию других медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , факторов роста (Г-КСФ, ГМ-КСФ) и различных хемокинов. Нетакимаб обладает высокой термодинамической константой специфического связывания с ИЛ-17А человека. По данным доклинических исследований, специфическое связывание нетакимаба в нормальных тканях человека ограничено тканями легкого, тимуса, лимфатического узла, миндалин, что согласуется с данными об экспрессии ИЛ-17 клетками этих тканей.

Применение нетакимаба не сопровождается статистически значимым изменением уровня Т-лимфоцитов и не влияет на уровень и соотношение иммуноглобулинов классов А, G и М.

Специфическая противовоспалительная активность нетакимаба продемонстрирована в тестах *in vitro* и *in vivo*. Нетакимаб дозозависимо ингибирует ИЛ-17 и ФНО- α -зависимую продукцию ИЛ-6 на культуре клеток при IC50 40 пМ. На модели коллаген-индуцированного артрита у яванских макак (*Macaca fascicularis*) многократное (один раз в неделю в течение четырех недель) подкожное введение нетакимаба сопровождается снижением выраженности воспалительной реакции в суставах, что подтверждено результатами гистологического исследования (суставной хрящ остается интактным, синовиальные оболочки – без признаков поражения и воспалительной реакции, пролиферации синовиоцитов не отмечено). Изменение концентрации нетакимаба после его подкожного введения является дозозависимым (значения C_{max} , $C_{max-mult}$, AUC_{0-t} находятся в прямой зависимости от дозы). Препарат характеризуется медленной фазой абсорбции с постепенным линейным нарастанием концентрации в сыворотке крови.

При однократном подкожном введении нетакимаба в дозе 120 мг пациентам с бляшечным псориазом препарат начинал обнаруживаться в сыворотке крови в течение 0,5–4 часов после введения; максимальная концентрация нетакимаба (C_{max}) составляла 15,1 [7,7–19,3] мкг/мл, время ее достижения – 144 [72–168] часа, AUC_{0-168} – 1667,8 [932,2–2270,8] мкг/мл \times ч.

При повторных введениях отмечено накопление препарата в сыворотке крови с ростом концентрации в 1,8–3,6 раза. Максимальная концентрация при многократном введении ($C_{max-mult}$) составляла 33,0 [23,1–44,0] мкг/мл и достигалась ($T_{max-mult}$) через 1680 [672–2016] часов. Характеристики выведения нетакимаба являются типичными для препаратов на основе моноклональных антител: показатели Kel , $T_{1/2}$, MRT, Cl не зависят от дозы вводимого препарата, период полувыведения после однократного введения составляет около 16 суток. Средний клиренс нетакимаба при однократном введении в дозе 120 мг пациентам с бляшечным псориазом составил 1,8 л в сутки.

Препарат выпускается в форме раствора для подкожного введения 60 мг/мл в виде шприца в автоинжекторе объемом 1 мл (№ 2). Нетакимаб вводили в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл. Каждую инъекцию вводили один раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем один раз каждые четыре недели. До начала терапии все пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведение терапии препаратом нетакимаб. Всем пациентам проведены общие клинические исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением показателей АЛТ, АСТ, холестерина, креатинина. Проведен скрининг для выявления ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В, С, латентной формы туберкулезной инфекции.



У пациентов, получавших лечение препаратом нетакимаб, эффект от проводимой терапии (улучшение) был отмечен через две недели лечения, что подтверждалось редукцией индекса PASI ($21,82 \pm 3,41$ балла) в среднем на 29,5%.

В процессе лечения значительное улучшение – снижение PASI ($13,51 \pm 2,1$ балла) в среднем на 56,3% – отмечалось уже на четвертой неделе лечения. К 12-й неделе лечения высыпания на коже регрессировали: все пациенты отметили полное исчезновение воспалительных проявлений псориаза – снижение PASI в среднем на 93,8%, отсутствовали новые высыпания, что соответствовало клинической ремиссии

Клиническую оценку эффективности лечения изучали по динамике PASI, NAPSI, DLQI на второй, четвертой, 12-й неделях лечения. В соответствии с процентным изменением показателя PASI эффективность проводимого лечения определяли следующим образом: изменение показателя индекса от исходного уровня менее чем на 20% – отсутствие эффекта, на 20–50% – улучшение, на 50–70% – значительное улучшение, на 75% и более – клиническая ремиссия. Безопасность применения препарата оценивали на основании регистрации нежелательных явлений, данных физического обследования. При проведении терапии проводили анкетирование пациентов с целью определения отношения больных к проводимой терапии по следующим параметрам: эффективность, комфортность, возможность длительного применения препарата. Длительность наблюдения составила один год.

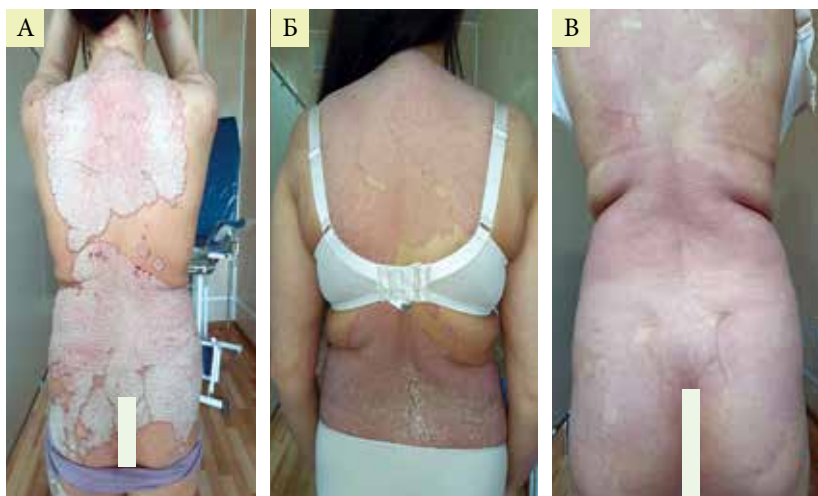


Рис. 1. Пациентка Р., 37 лет: А – до лечения; Б – четвертая неделя лечения; В – 12-я неделя лечения

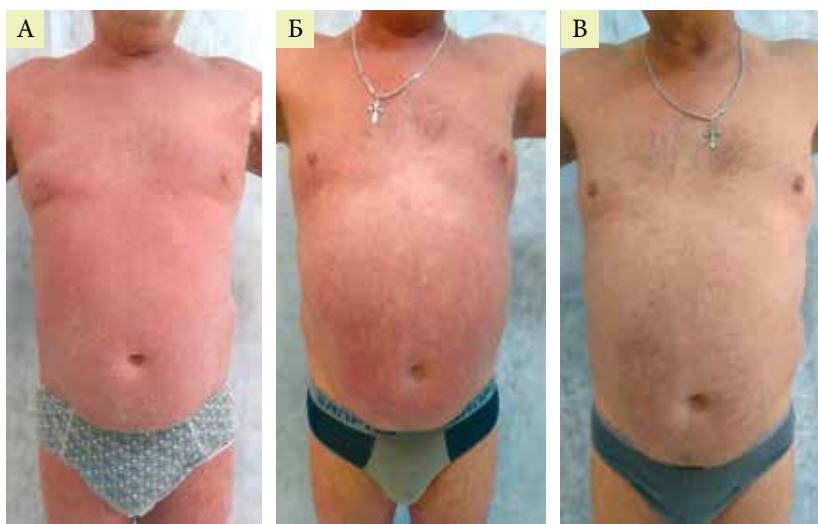


Рис. 2. Пациент Ш., 56 лет: А – до лечения; Б – четвертая неделя лечения; В – 12-я неделя лечения

Результаты

У 12 исследуемых пациентов (7 (58,3%) мужчин, 5 (41,7 %) женщин) получены следующие клинико-анамнестические данные. У всех пациентов диагностирована тяжелая форма псориаза (PASI $35,4 \pm 4,17$ балла), из них у четверых пациентов наблюдались проявления псориатического артрита и поражение ногтевых пластин, у троих – ладонно-подошвенная локализация заболевания. У троих больных псориатическое поражение кожи появилось раньше поражения суставов, у одного – одновременно.

Наибольшее количество пациентов – 7 (58,3%) человек находилось в возрастной группе от 40 до 49 лет, в возрасте 30–39 лет было 3 (25%) пациента, 50–59 лет – 2 (16,7%) пациента. Продолжительность заболевания от одного года до четырех лет установлена у 2 (16,7%) пациентов, от 5 до 10 лет – у 3 (25%), свыше 10 лет – у 7 (58,3%) пациентов. Средняя длительность заболевания составила $10,9 \pm 4,6$ года. Наиболее значимыми триггерными факторами в возникновении и течении заболевания являлись стресс, прием алкоголя, курение. Предшествующее лечение пациентов, проводимое препаратами метотрексат, ацитретин, циклоспорин, кортикостероидными гормонами и системной фототерапией, не достигло стойкого эффекта, после проводимой терапии возникли рецидивы. У пациентов, получавших лечение препаратом нетакимаб, эффект от проводимой терапии (улучшение) был отмечен через две недели лечения, что подтверждалось редукцией индекса PASI ($21,82 \pm 3,41$ балла) в среднем на 29,5%. В процессе лечения значительное улучшение – снижение PASI ($13,51 \pm 2,1$ балла) в среднем на 56,3% – отмечалось уже на четвертой неделе лечения. К 12-й неделе лечения высыпания на коже регрессировали: все пациенты отметили полное исчезновение воспалительных проявлений псориаза – снижение PASI в среднем на 93,8%, отсутствовали новые высыпания, что



соответствовало клинической ремиссии. Препарат способствовал очищению кожи, снижению проявлений псориатического артрита, восстановлению ногтей: индекс NAPSИ до лечения составил 76,9 балла, на второй неделе лечения – 60,4 балла (снижение на 21,5%), на четвертой неделе – 45,4 балла (снижение на 41,0%) и на 12-й неделе – 12,4 балла (снижение на 83,9%).

В качестве поддерживающей терапии пациентам проводили дальнейшее лечение препаратом. Спустя 12 месяцев при продолжении лечения ни один пациент не обратился с рецидивом заболевания. Все пациенты эффективностью проводимой терапии были удовлетворены, что отразилось на положительной результативности индекса качества жизни (усредненные показатели DLQI составили до лечения 27,31 + 5,43 балла, на второй, четвертой, 12-й неделях лечения – 15,2 + 3,6, 8,13 ± 2,77 (70,2%), 2,85 ± 2,51 (89,6%) балла соответственно). Пациенты хорошо переносили лечение, побочных и нежелательных явлений не отмечено. Результаты анкетирования пациентов подтвердили высокую удовлетворенность лечением нетакимабом. На рисунках 1–5 продемонстрированы результаты проведенного исследования.

Заключение

Значительное улучшение индекса PASI с достижением клинической ремиссии (PASI 90 на 12-й неделе лечения) продемонстрировало правильный выбор терапевтической тактики у всех наблюдаемых в данном исследовании пациентов. Применение нетакимаба у больных псориазом сопровождалось повышением качества жизни, показало хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов, инфекционных осложнений, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности исследуемого препарата. Результаты настоящего клинического наблюдения соответствуют имеющимся ретроспективным и клиническим данным о меньшей степени влияния ингибиторов ИЛ-17 на частоту развития осложнений [21–23]. Опрос пациентов подтвердил высокую оценку эффективности, переносимости и удобства использования нетакимаба, что в значительной степени повышает приверженность больных к терапии. Нетакимаб может быть терапией первой линии тяжелого псориаза, псориаза с ладонно-подошвенной локализацией, системными проявлениями (псориатический артрит), поражением ногтей пластин. Назначение



Рис. 3. Пациент В., 37 лет: А – до лечения; Б – четвертая неделя лечения; В – 12-я неделя лечения

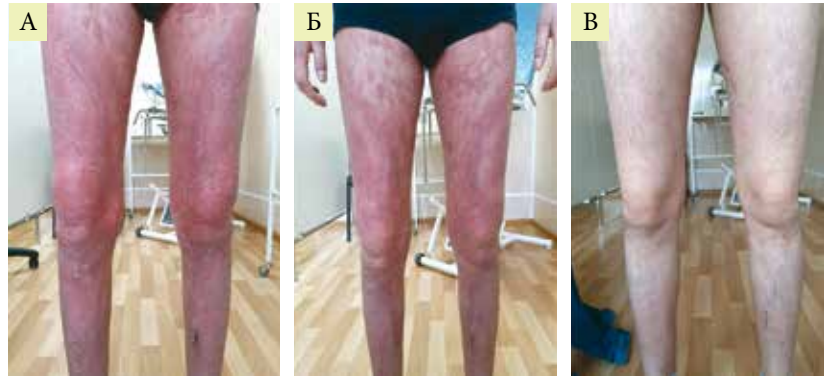


Рис. 4. Пациент М., 22 года: А – до лечения; Б – четвертая неделя лечения; В – 12-я неделя лечения



Рис. 5. Пациент А., 30 лет: А – до лечения; Б – четвертая неделя лечения; В – 12-я неделя лечения

препарата показано у пациентов, не отвечающих на стандартные базовые противовоспалительные препараты, фототерапию или при наличии противопоказаний к их назначению.

Препарат нетакимаб показал высокую эффективность и хорошую переносимость в лечении псориаза. ●

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. М., 2015.
2. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. N. Engl. J. Med. 2009; 361 (5): 496–509.
3. Знаменская Л.Ф., Мелехина Е.Л., Богданова Е.В., Минеева А.А. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 88 (5): 20–29.
4. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля, достигнутые в 2016 г. Вестник дерматологии и венерологии. 2017; 93 (4): 12–27.



5. Бакулев А.Л., Фитилева Т.В., Новодережкина Е.А. и др. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (3): 67–76.
6. Хобейш М.М., Соколовский Е.В., Разнатовский К.И. Применение препарата ремикейд (инфликсимаб) в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013.
7. Жуков А.С., Хотко А.А., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Профили больных псориазом для назначения генно-инженерной биологической терапии – клиническое обоснование. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 58–66.
8. Новиков П.И., Моисеев С.В. Влияние аспектов безопасности на выбор терапии у пациентов с псориазом и псориагическим артритом. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 1: 59–65.
9. Thomas S.S., Borazan N., Barroso N., et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. BioDrugs. 2015; 29 (4): 241–258.
10. Новиков П.И., Моисеев С.В. Этанерцепт: безопасность при HCV- и HBV-инфекции и латентном туберкулезе, риск бактериальных инфекций и вакцинации (часть 2). Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25 (2): 85–91.
11. Xie X., Li F., Chen J.W., Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF biological therapy: from bench to bedside. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2014; 47 (4): 268–274.
12. Asgari M.M., Ray G.T., Geier J.L., Quesenberry C.P. Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. J. Am. Acad. Dermatol. 2017; 76 (4): 632–638.
13. Zhu T.H., Nakamura M., Abrouk M., et al. Demyelinating disorders secondary to TNF-inhibitor therapy for the treatment of psoriasis: a review. J. Dermatolog. Treat. 2016; 27 (5): 406–413.
14. Perez-Alvarez R., Diaz-Lagares C., Garcia-Hernandez F., et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine (Baltimore). 2011; 90 (6): 359–371.
15. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокатор ИЛ-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26 (2): 5–12.
16. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Устекинумаб в лечении псориаза и псориагического артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26 (5): 80–86.
17. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978; 157 (4): 238–244.
18. Augustin M., Ogilvie A. Methods of outcomes measurement in nail psoriasis. Dermatology. 2010; 221 (Suppl. 1): 23–28.
19. Finlay A.Y. Quality of Life Survey. Exchange. 1994; 22–73.
20. Эфлейра. Инструкция по медицинскому применению препарата. <https://www.vidal.ru/drugs/efleira>.
21. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. и др. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (2): 15–28.
22. Круглова Л.С., Хотко А.А. Выбор биологических генно-инженерных препаратов первой линии при средней и тяжелой степени тяжести псориаза у пациентов с коморбидной патологией. Медицинский алфавит. 2020; 24: 18–22.
23. Саввина Н.А., Слещова Н.П., Стешенко И.Г. Опыт применения отечественного ингибитора ИЛ-17А (anti-IL-17А) в терапии среднетяжелого псориаза. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (5): 739–748.

Evaluation of Netakimab Effectiveness in the Treatment of Psoriasis

L.A. Novikova, PhD, Prof., E.V. Dontsova, PhD, A.A. Bakhmetiev, PhD

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

Contact person: Elana V. Dontsova, Ledn89@mail.ru

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that affects 1-2% of the world's population.

The aim of the study was to evaluate the efficacy and tolerability of the drug Netakimab in the treatment of psoriasis.

Material and methods. 12 patients (seven men, five women) aged 22 to 56 years with a severe form of plaque psoriasis were under observation. Patients received the drug Netakimab at a dose of 120 mg in the form of two subcutaneous injections at weeks 0, 1, 2, and then once every four weeks. The effectiveness of therapy was assessed by the dynamics of PASI, NAPSI and DLQI (dermatological quality of life index) at the second, fourth, and 12th weeks of treatment. The duration of observation was 1 year.

Results. In the second week, clinical improvement was achieved in patients with psoriasis – a decrease in PASI by 29.5%, in the fourth week there was a marked improvement – a decrease in PASI by 56.3%. In the 12th week, clinical remission was achieved – a decrease in PASI by 93.8%. An important aspect of treatment achieving high efficiency was to improve the quality of life of patients. No adverse events were observed during Netakimab therapy.

Conclusion. The drug Netakimab has shown high efficacy in the treatment of common plaque psoriasis and good tolerability, which makes it possible to recommend Netakimab for the treatment of this disease.

Key words: psoriasis, Netakimab, PASI, NAPSI, DLQI

СВОБОДА БЫТЬ СОБОЙ! ТЕПЕРЬ ЕЩЕ ПРОЩЕ!



Форма выпуска Эфлейры® —
преднаполненные шприцы с готовым
раствором для подкожного введения.

ПРЕИМУЩЕСТВА НОВОЙ ФОРМЫ ВЫПУСКА:

- ❖ Простая и знакомая технология проведения подкожной инъекции препарата
- ❖ Минимальное время для обучения пациентов самостоятельному применению препарата
- ❖ Способ введения препарата, доступный для понимания любым пациентом
- ❖ Уверенность в успешной инъекции препарата
- ❖ Удобный формат хранения препарата



Эффективность применения низких доз системного изотретиноина в лечении себорейного дерматита

Е.М. Маркелова

Адрес для переписки: Екатерина Максимовна Маркелова, genslerkatya@rambler.ru

Для цитирования: Маркелова Е.М. Эффективность применения низких доз системного изотретиноина в лечении себорейного дерматита. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-34-38

В настоящее время в качестве лечения себорейного дерматита используются средства топической терапии или системные антимикотические препараты, однако при атипичном или тяжелом течении заболевания данные лекарственные средства являются малоэффективными. Проведен анализ результатов 12-недельного курса лечения себорейного дерматита с применением низких доз системного изотретиноина в интермиттирующем режиме по сравнению со стандартной терапией флуконазолом. По результатам исследования установлено, что оба препарата эффективны и положительные результаты наблюдаются в обеих группах. При оценке качества жизни пациентов, принимавших изотретиноин, выявлены значительно более высокие показатели, чем в группе больных, получавших стандартную терапию.

Ключевые слова: себорейный дерматит, *Malassezia spp.*, системная терапия, изотретиноин

Себорейный дерматит (СД) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, возникающее у детей и взрослых, характеризующееся образованием эритематозно-сквамозных высыпаний в областях скопления сальных желез. Для СД характерны количественное и качественное изменение состава кожного сала, неадекватное развитие иммунного ответа на колонизацию *Malassezia spp.*, а также нарушение эпидермального барьера кожи [1].

Актуальность проблемы связана с длительным хроническим течением заболевания и локализацией высыпаний на видимых участках кожи, как правило, на коже лица (брови, межбровье, область бороды и усов), в области наружного слухового прохода, волосистой части головы (ВЧГ), верхней части туловища и в крупных складках кожи. Характер и цвет высыпаний имеют достаточно переменный характер: от эритемы до эритематозно-сквамозных очагов, бледно-розового или ярко-красного цвета, с шелушением на поверхности (рис. 1, 2).

Необходимо подчеркнуть, что избыточное шелушение и зуд оказывают значительное негативное влияние на качество жизни пациента. В 2009 г. ученые из Вроцлавского медицинского университета оценивали качество жизни пациентов, страдающих

СД. Цель исследования заключалась в том, чтобы проанализировать, какие именно социально-экономические факторы могут модулировать показатель оценки. В исследование были включены более 3000 пациентов с СД ВЧГ и лица, все участники были разделены по подгруппам в зависимости от пола, возраста и других признаков. Специальная анкета, оценивающая качество жизни пациента, и шкала DLQI (Dermatology Life Quality Index), оценивающая индекс качества жизни, заполнялись пациентами непосредственно перед обращением в медицинское учреждение. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с СД на ВЧГ показатель качества жизни был несколько ниже ($5,34 \pm 4,67$) по сравнению с пациентами, имеющими высыпания на лице ($7,73 \pm 5,3$). У пациентов с высыпаниями на ВЧГ и лице индекс качества жизни составил $7,54 \pm 5,6$, кроме того, было выявлено, что женщины, молодые пациенты и пациенты с высоким уровнем образования в результате оценки показывали худшие результаты [2].

В развитии СД важную роль играют многие факторы: наряду с наследственной предрасположенностью, нарушением иммунного ответа и различными коморбидными состояниями отмечается увеличение темпов роста грибов-комменсалов рода *Malassezia*.



Выявлено, что данный вид дрожжеподобных грибов является постоянным компонентом нормального микробиома здоровой кожи человека, однако при определенных условиях происходит повышение липофильных свойств грибов, вследствие чего в местах высокой концентрации сальных желез с измененным количественным и качественным составом кожного сала происходит рост дрожжеподобных грибов. При этом реакция макроорганизма усиливается в ответ на раздражитель, в результате бурного роста повышается липазная активность дрожжеподобных грибов рода *Malassezia*, в связи с чем возникают ассоциированные воспалительные реакции [3].

Следует отметить, что липаза, секретируемая *Malassezia*, разрушает липиды из разрушенных кератиноцитов (основной состав которых представлен холестерином и холестероловым эфиром) и триглицериды из себоцитов. Впоследствии *Malassezia* использует насыщенные жирные кислоты, преобразуя их в ненасыщенные свободные жирные кислоты (олеиновую и арахидоновую) и перекиси липидов, которые активируют каскад воспалительных реакций и приводят к шелушению кожи. Ключевую роль в развитии СД отводят полиненасыщенной олеиновой кислоте. Считается, что чувствительность кожи человека к олеиновой свободной жирной кислоте играет решающую роль в патогенезе заболевания [1, 3].

В настоящее время ученые значительно продвинулись в понимании развития СД как иммуноопосредованного заболевания. Существует теория, что грибы рода *Malassezia* вызывают созревание дендритных клеток с дальнейшим формированием инфламмасом, отвечающих за активацию воспалительного ответа, стимулируя Т-хелперов типа 2 и последующую секрецию различных цитокинов, включая интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), бета-дефенсины, интерферон γ (ИФН- γ), а также таких медиаторов воспаления, как оксид азота и гистамин, вызывающих бурную воспалительную реакцию с нарушением кожного барьера [4, 5].

Вышеперечисленные аспекты привели к тому, что теории развития патогенеза СД подвергли пересмотру, и в настоящее время данный дерматоз рассматривается как мультифакториальное заболевание, при котором грибы рода *Malassezia* являются триггерным фактором, провоцирующим развитие СД у предрасположенных к нему лиц.

Сведения о частоте данного дерматоза в значительной степени разнятся. По существующим данным, СД страдают от 2 до 11% всего населения. Чаще всего СД встречается среди лиц мужского пола. Однако развивается он среди всех групп населения. Отмечается несколько пиков развития СД у склонных к этому заболеванию пациентов: период раннего детства (70% детей первых трех месяцев жизни), пубертатный период и период раннего зрелого возраста (мужчины от 21 до 35 лет, женщины от 20 до 35 лет), причем если у детей СД купируется самостоятельно



Рис. 1. Себорейный дерматит кожи лица с образованием эритематозных очагов округлой формы



Рис. 2. Высыпания себорейного дерматита на коже бороды и усов с формированием инфильтрации и выраженным зудом



к году жизни ребенка, то у взрослых он носит, как правило, хронический характер [6]

Кроме того, стоит отметить, что себорейный дерматит наиболее часто встречается у пациентов, имеющих различные коморбидные патологии: ВИЧ-положительный статус, определенные неврологические заболевания, например болезнь Паркинсона, иммунные и эндокринологические нарушения, в том числе сахарный диабет второго типа, изменение гормонального статуса, изменение состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Клинические проявления себорейного дерматита представлены в табл. 1.

Диагностика СД в типичных случаях не представляет трудности. С целью установки диагноза применяются такие методы, как дерматоскопия или фототрихограмма. Следует отметить, что в дерматоскопической картине будут присутствовать видоизмененные точечные сосуды, порой с линейными разветвлениями, фолликулярные пробки, множественные мелкие желтовато-белые чешуйки, белые бесструктурные участки. Кроме того, для дифференциальной диагностики с другими эритематозно-сквамозными дерматозами в некоторых случаях может потребоваться назначение дополнительных методов исследования: гистологическое исследование взятых биоптатов, цитологическое исследование и т.д. Гистопатология себорейного дерматита достаточно неспецифична и обычно представлена поверхностной периваскулярной инфильтрацией тканей лимфоцитами и гистиоцитами, неравномерным акантозом эпидермиса, очаговым спонгиозом и паракератозом. Дифференциальную диагностику в клинической практике необходимо проводить с другими дерматозами: псориазом, токсикодермией, аллергическим дерматитом, атопическим дерматитом, дерматомикозом, розацеа.

Выбор препаратов и тактики лечения преимущественно зависит от степени тяжести течения СД. Поскольку доказано, что ведущая роль в патогенезе развития СД отводится *Malassezia* spp. и, как следствие, возникающему воспалительному ответу с нарушением липидного баланса кожи, препаратами первого выбора традиционно являются местные противогрибковые средства и местные глюкокортикостероиды (ГКС); топические ГКС допустимо использовать при выраженном воспалении, положительный эффект от их применения наблюдается в виде уменьшения образования медиаторов воспаления, снижения миграции нейтрофилов, формирования инактивации фагоцитоза. Применение ГКС возможно только кратковременными курсами – получен выраженный положительный эффект от препаратов, сочетающих топические ГКС в комбинации с противогрибковыми средствами.

Наряду с ГКС и противогрибковыми средствами в качестве наружной терапии для лечения СД успешно применяют противовоспалительные средства нестероидного происхождения: топические ингибиторы кальциневрина – такролимус и пимекролимус. Кроме того, доказали свою эффективность лекарственные средства, в состав которых входят такие компоненты, как климбазол, пироктон оламин, цинка пиритион, полидоканол, кератолитические средства [7].

Для лечения тяжелых форм СД, при торпидном течении дерматоза с частыми обострениями, при резистентности к терапии топическими средствами целесообразно назначение системной терапии. Препаратами с самой высокой эффективностью принято считать антимикотические средства, такие как итраконазол, тербинафин, флуконазол [8–10].

Кроме того, стоит отметить, что в последнее время появляется все больше сведений о перспективности разработок и применения в практике методик терапии СД пероральными ретиноидами (изотретиноином) в низких дозировках в пределах 0,1–0,3 мг/кг/день. Лекарственный препарат изотретиноин считается препаратом выбора при тяжелых формах акне. Тем не менее на основании того, что изотретиноин существенно снижает секрецию сальных желез и стимулирует базальный апоптоз себоцитов, его можно рекомендовать к применению и для лечения упорных форм себорейного дерматита. В 2016 и 2017 гг. ученые оценивали эффективность использования изотретиноина в лечении СД. В интермиттирующем режиме при ежедневном применении препарата в ходе исследования было выявлено выраженное положительное влияние на течение СД, установлено уменьшение размера сальных желез на 51% и снижение производства кожного сала на 64%, кроме того, отмечалось выраженное снижение воспаления. В отношении изотретиноина доказана его высокая терапевтическая активность при лечении таких дерматозов, как акне и розацеа, кроме того, доказано, что использование низких дозировок сравнимо по эффективности с лечением в стандартной дозе, при этом существенно снижаются риски развития побочных эффектов [11, 12].

Таблица 1. Клинические особенности течения себорейного дерматита

| | |
|--------------------------------------|--|
| Гендерные особенности | Страдают преимущественно мужчины раннего зрелого возраста |
| Типичная локализация процесса | Процесс симметричный, локализуется на коже ВЧГ, лица, в наружном слуховом проходе, на верхней части туловища, преимущественно в области грудины и лопаток и в крупных складках |
| Течение дерматоза | Хроническое, с периодами обострения |
| Триггерные факторы | Психоземциональное напряжение, нейроэндокринные нарушения (другие коморбидные состояния), иммунодефицит, неправильный уход за кожей, прием лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний |
| Локальный статус | На коже ВЧГ высыпания могут проявляться десквамацией, пятнами или слабовыраженными бляшками, иногда покрытыми желтоватыми чешуйками на поверхности. На коже лица высыпания локализуются центрофациально и представляют собой эритематозные очаги округлой формы, возможны инфильтрация, шелушение и образование корок. На коже туловища высыпания представлены эритематозными и эритематозно-сквамозными пятнами или бляшками с четкими границами и гладкой, блестящей поверхностью, иногда покрытыми желтоватыми чешуйками, по периферии могут быть мелкоузелковые элементы |



Цель исследования – изучение применения интермиттирующей схемы лечения с использованием низких доз изотретиноина у пациентов с СД при распространенных высыпаниях или торпидном течении.

Материалы и методы

Оценивали клиническую эффективность применения различных методик лечения СД. В ходе исследования были проанализированы результаты терапии 32 пациентов. Под наблюдением находилось 19 мужчин и 13 женщин в возрасте от 20 до 63 лет с локализацией высыпаний на коже ВЧГ, лица, спины и груди. В зависимости от способа проводимой терапии пациенты были разделены на две клинические группы. В первую группу (группа 1) включены пациенты (шесть женщин и восемь мужчин), средний возраст которых составил $39 \pm 11,15$ года, получавшие лечение системными антимикотическими препаратами согласно клиническим рекомендациям общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Для проведения терапии использовали флуконазол 50 мг один раз в день в течение 14 дней.

Во вторую клиническую группу (группа 2) вошли пациенты (семь женщин и 11 мужчин), средний возраст которых составил $37 \pm 7,95$ года, в качестве системной терапии получавшие низкие дозы изотретиноина в интермиттирующем режиме – 8–10 мг через день курсом до 12 недель.

Критерием включения в группу являлась комплаентность пациентов с верифицированным диагнозом «себорейный дерматит» и тяжелым или торпидным течением заболевания с частотой рецидивов от трех и более раз в год, критериями исключения – возраст младше 18 лет и старше 65 лет, беременность и планирование беременности в течение года, тяжелая соматическая и психоневрологическая патология.

Для оценки тяжести течения СД использовали шкалу SDASI (Seborrheic Dermatitis Area Severity Index), разработанную А. Comert и соавт. в 2007 г. С использованием шкалы оценки тяжести течения псориаза (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) были оценены ключевые клинические проявления СД: зуд, эритема и шелушение в различных анатомических зонах по трехбалльной шкале, где 0 – признак отсутствует, 3 – ярко выраженный зуд, эритема, обильное шелушение; сумма баллов трех показателей по каждой зоне составляла от 0 до 9 соответственно. После определения баллов показатели умножали на константу области (табл. 2) [10].

Для определения эффективности терапии применяли шкалу оценки дерматологического индекса качества жизни DLQI (Dermatology Life Quality Index). Шкала определяет психоэмоциональное влияние тяжести течения дерматоза на качество различных социально значимых аспектов жизни пациента (симптомы и ощущения, ежедневная деятельность, отдых (досуг), работа и учеба, межличностные отношения, лечение). Опросник DLQI состоит из 10 пунктов, баллы самостоятельно выставляются пациентом

Таблица 2. Константа анатомических областей для определения степени тяжести течения СД по шкале SDASI

| | |
|-------------------------|-----|
| Лоб | 0,1 |
| Брови | 0,1 |
| Носогубный треугольник | 0,1 |
| Щека или подбородок | 0,1 |
| Заушная область | 0,1 |
| Уши | 0,1 |
| Волосистая часть головы | 0,4 |
| Область груди | 0,2 |
| Спина | 0,2 |

по трехбалльной шкале, где 0 – совершенно не беспокоит, 1 – беспокоит незначительным образом, 2 – беспокоит сильно, 3 – беспокоит очень сильно. В дальнейшем баллы суммируются с выведением оценки: 0–1 – нет существенного влияния СД на жизнь пациента; 2–5 – незначительное влияние СД на жизнь пациента; 6–10 – умеренное влияние СД на жизнь пациента; 11–20 – выраженное влияние СД на жизнь пациента; 21–30 – сильнейшее влияние СД на жизнь пациента.

Значительное количество пациентов поступали в клинику с первичным диагнозом себорейного дерматита с характерным, со слов пациентов, длительным и вялотекущим течением, плохо поддающегося купированию с помощью топических лекарственных средств. Но в ходе осмотра кожных покровов пациентов были выявлены признаки, более характерные для псориаза, чем для тяжелого СД, зачастую детальный осмотр выявлял высыпания с локализацией (помимо ВЧГ) на лице, груди и спине, на разгибательных поверхностях суставов, в крупных складках, на коже подошв и ладоней, изменение ногтевой пластины. Для дифференциальной диагностики себорейного псориаза, за исключением определения псориагической триады, нередко использовали прием Картамышева, когда участки формирования псориагических бляшек определяли пальпаторно на ВЧГ.

Пациенты, включенные в исследование, согласно шкале оценки тяжести течения СД SDASI, имели типичную клиническую картину СД различной степени тяжести. Согласно предлагаемой шкале, существовал разброс от 1,8 до 10,2 балла, соответственно, при этом пациенты, имевшие более низкий балл, отмечали более вялотекущее, но с тенденцией к хронизации процесса воспаление.

При оценке клинической эффективности интермиттирующей схемы применения изотретиноина результаты SDASI у 18 пациентов представляли $4,87 \pm 2,97$ балла на 1-й неделе лечения и $0,77 \pm 0,57$ – на 12-й неделе. В то время как в группе стандартной терапии у пациентов, использовавших флуконазол, результаты были следующими: $4,01 \pm 1,82$ балла на 1-й неделе и $1,14 \pm 0,6$ – на 12-й неделе. Отмечается, что исходные показатели SDASI в обеих группах были сопоставимы, при этом результаты



на 12-й неделе в различных группах имели разницу почти в два раза с учетом статистически значимых отличий.

У всех пациентов в ходе проводимой терапии с помощью опросника DLQI оценивали качество жизни. Таким образом, были получены данные в двух группах на 1-й и 12-й неделях. В группе 1 среднее значение показателей изменилось с $11,28 \pm 6,09$ балла до $1,07 \pm 0,96$ на 12-й неделе; в группе 2 среднее значение показателей изменилось с $17,17 \pm 6,80$ балла до $0,56 \pm 0,62$ после завершения лечения.

В ходе проведенного наблюдения со стандартной схемой лечения с применением флуконазола и интэрмиттирующей терапии и применением низких доз системного изотретиноина в лечении СД установлено, что оба препарата эффективны, и поло-

жительные результаты получены в обеих группах. При использовании изотретиноина два пациента отмечали проявление сухости кожи лица на первых неделях использования препарата, других значимых побочных реакций отмечено не было. При оценке качества жизни у пациентов группы изотретиноина показатели DLQI на 12-й неделе были значительно ниже по сравнению с группой стандартной терапии. Представленные данные демонстрируют необходимость более длительного наблюдения за исследуемыми пациентами. В настоящее время продолжаются работы по изучению длительности периода ремиссии после завершения курса терапии. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Borda L.J., Wikramanayake T.C. Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. J. Clin. Investig. Dermatol. 2015; 3 (2): 10.
2. Szepietowski J.C., Reich A., Ewa Wesolowska-Szepietowska E., et al. Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: influence of age, gender and education level. Mycoses. 2009; 52 (4): 357–363.
3. DeAngelis Y.M., Gemmer C.M., Kaczvinsky J.R., et al. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: Malassezia fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 2005; 10 (3): 295–297.
4. Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (4): 451–458.
5. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 т. Т. 1. Гл. 22. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012.
6. Круглова Л.С., Жукова О.В., Пониц Е.С., Бабушкин А.М. Дифференцированный подход к терапии себорейного дерматита с локализацией на волосистой части головы. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 6: 74–81.
7. Borda L.J., Perper M., Keri J.E. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. J. Dermatolog. Treat. 2019; 30 (2): 158–169.
8. Gupta A.K., Richardson M., Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014; 28 (1): 16–26.
9. Ghodsi S.Z., Abbas Z., Abedeni R. Efficacy of oral itraconazole in the treatment and relapse prevention of moderate to severe seborrheic dermatitis: a randomized, placebo-controlled trial. Am. J. Clin. Dermatol. 2015; 16 (5): 431–437.
10. Cömert A., Bekiroglu N., Gürbüz O., Ergun T. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study. Am. J. Clin. Dermatol. 2007; 8 (4): 235–238.
11. Kamamoto C.S.L., Nishikaku A.S., Gompertz O.F., et al. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. Int. J. Dermatol. 2017; 56: 80–85.
12. Rademaker M. Low-dose isotretinoin for seborrheic dermatitis. J. Cutan. Med. Surg. 2017; 21 (2): 170–171.

The Effectiveness of the Use of Low Doses of Systemic Isotretinoin in the Treatment of Seborrheic Dermatitis

E.M. Markelova

Polyclinic No 5 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

Contact person: Ekaterina M. Markelova, genslerkatya@rambler.ru

Currently, topical therapy or systemic antimycotic drugs are used as a treatment for seborrheic dermatitis, however, with an atypical or severe picture of the course of the disease, these drugs are ineffective. To date, the results of a 12-week course of seborrheic dermatitis treatment with low doses of systemic isotretinoin in an intermittent mode have been analyzed compared with standard fluconazole therapy recommended by the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. The study found that both drugs are effective, and positive results are observed in both groups. During the evaluation of the DLQI quality of life scale (Dermatology Life Quality Index) in the group taking isotretinoin, DLQI indicators at week 12 were significantly lower compared to the standard therapy group.

Key words: seborrheic dermatitis, Malassezia spp., systemic therapy of seborrheic dermatitis, isotretinoin



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»

План научно-практических мероприятий РОДVK на 2022 год



25 марта / г. Владимир

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.

Организуется Владимирским региональным отделением РОДVK



22 апреля / г. Вологда

IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа.

Организуется Вологодским региональным отделением РОДVK



26–27 мая / г. Саратов

IX Научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».

Организуется Саратовским региональным отделением РОДVK



10 июня / г. Махачкала

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа.

Организуется Дагестанским региональным отделением РОДVK



24 июня / г. Барнаул

Конференция дерматовенерологов и косметологов Алтайского края.

Организуется Алтайским региональным отделением РОДVK



20–23 сентября / г. Москва

XXII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов



7 октября / г. Севастополь

VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма. Организуется региональными отделениями РОДVK г. Севастополя и Республики Крым



20–21 октября / г. Новосибирск

XII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.

Организуется Новосибирским региональным отделением РОДVK



27–29 октября / г. Санкт-Петербург

XVI Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».

Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением РОДVK



10–11 ноября / г. Казань

XII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа.

Организуется региональным отделением Республики Татарстан РОДVK



25 ноября / г. Брянск

Конференция дерматовенерологов и косметологов Брянской области.

Организуется Брянским региональным отделением РОДVK



¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

Безопасность и эффективность использования филлеров на основе гиалуроновой кислоты с точки зрения доказательной медицины

Н.В. Грязева, к.м.н.¹, С.Н. Гресь², Л.С. Круглова, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Грязева, tynrik@yandex.ru

Для цитирования: Грязева Н.В., Гресь С.Н., Круглова Л.С. Безопасность и эффективность использования филлеров на основе гиалуроновой кислоты с точки зрения доказательной медицины. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 40–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-40-43

Метод введения филлеров на основе гиалуроновой кислоты (ГК) не является хирургическим и позволяет корректировать недостатки кожи, связанные с процессом старения. ГК в филлерах находится в связанном состоянии во избежание быстрой деградациии вследствие воздействия гиалуронидазы, температуры или свободных радикалов. Проведено исследование биодеградациии филлера на основе ГК у 12 женщин в возрасте от 21 года до 65 лет с инволютивными изменениями кожи. Собран подробный анамнез жизни и заболеваний, а также проведены гистологическое, иммуногистохимическое исследования до начала анализа и в нескольких контрольных точках. Можно сделать вывод, что использование филлера на основе ГК является безопасным методом, не вызывающим воспалительную реакцию в тканях. Кроме того, в результате применения данного метода происходит активизация коллагеногенеза и эластиногенеза, что подтверждено данными гистологического и иммуногистохимического исследований.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, филлер, гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование

Введение

Контурная пластика в виде инъекций тканевых наполнителей на основе гиалуроновой кислоты (ГК) – современный безопасный метод, позволяющий корректировать недостатки кожи, связанные с процессом старения, чем и объясняется неуклонный рост популярности данного вида косметологических процедур. Инъекции филлеров доступны по цене, не требуют больших временных затрат, для них характерен минимальный реабилитационный период [1, 2].

В настоящее время доступно большое количество дермальных наполнителей с разной концентрацией ГК, плотностью сшивки, обладающих различной гидратационной способностью. Коррекция ГК полностью обратима с помощью инъекций гиалуронидазы [3, 4]. Однако наполнители на основе ГК все же являются инородными телами в нашем организме, поэтому могут вызвать множество осложнений как сразу после инъекции, так и через несколько месяцев или лет.



ГК представляет собой биополимер, состоящий из повторяющихся единиц дисахаридов, которые включают молекулы D-глюкуроновой кислоты и молекулы N-ацетилглюкозамина, связанные β -гликозидами. ГК относится к группе мукополисахаридов, принадлежащих к семейству гликозаминогликанов (ГАГ) [5, 6].

ГК в филлерах находится в связанном состоянии во избежание быстрой деградации вследствие воздействия гиалуронидазы, температуры или свободных радикалов. Наполнители на основе ГК различаются плотностью сшивки и жесткостью. Без перекрестного связывания экзогенная ГК расщепляется за один – три дня [7–9].

Наполнители ГК с более высокой плотностью сшивки могут использоваться для коррекции глубоких морщин, а с более низкой плотностью предпочтительны для коррекции мелких морщин. Сшивание ГК может быть монофазным (один из способов сшивания) или двухфазным (поперечно-сшитая дважды) [10–12].

Вязкоупругость и когезивность играют важную роль в выборе наполнителя на основе ГК и, соответственно, клинических результатах. Эти свойства относятся к способности наполнителя выдерживать различные виды деформации и нагрузки при имплантации в различные области лица [13, 14].

Таким образом, биологические процессы, связанные с введением ГК, зависят от многих составляющих. Исследования в области гистохимических процессов продолжаются, но также необходимо оценивать клинические результаты проведенного лечения пациента, длительность сохранения результата.

Материал и методы

Проведено исследование биодеградации филлера на основе ГК у 12 женщин в возрасте от 21 года до 65 лет с инволютивными изменениями кожи.

Общий срок наблюдения за участниками исследования составил один год. Из 12 участниц исследования трем филлер ввели в область подбородка и углов нижней челюсти, трем – в скулы, четырем – в область носогубных складок, двум – в область губоподбородочных складок. Также всем участницам исследования были сделаны инъекции в заушную область.

По данным ИГХ-исследования, через три месяца после введения филлера отмечено резкое усиление экспрессии эластина, а также коллагена первого и третьего типов, что говорит об активации процессов неоколлагеногенеза в месте введения филлера. При статистической обработке результатов по критерию Манна – Уитни различия оказались достоверны ($p < 0,05$).

Панч-биопсии кожи за ушами были взяты на седьмой день, через один, три и шесть месяцев после процедуры. Обработку и подготовку срезов проводили по общепринятой методике – материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, затем биоптаты заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На седьмой день после инъекции судебно-медицинским экспертом была оценена морфологическая картина взятых препаратов кожи.

Критерии включения:

- подписанное добровольное информированное согласие;
- возраст старше 18 лет;
- отсутствие беременности и лактации;
- отсутствие злокачественных новообразований, острых инфекций и аутоиммунных заболеваний;
- отсутствие лечения гормональными препаратами и цитостатиками в течение последних шести месяцев;
- отсутствие участия в других исследованиях.

Все участники были тщательно обследованы, собран подробный анамнез их жизни и заболеваний, а также проведены гистологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) исследования до начала исследования и в нескольких контрольных точках. В ходе исследования женщинам вводили препарат на основе ГК с концентрацией 20 мг/мл в области проблемных зон лица для коррекции возрастных изменений. Также препарат был введен болюсно в две точки заушного пространства.

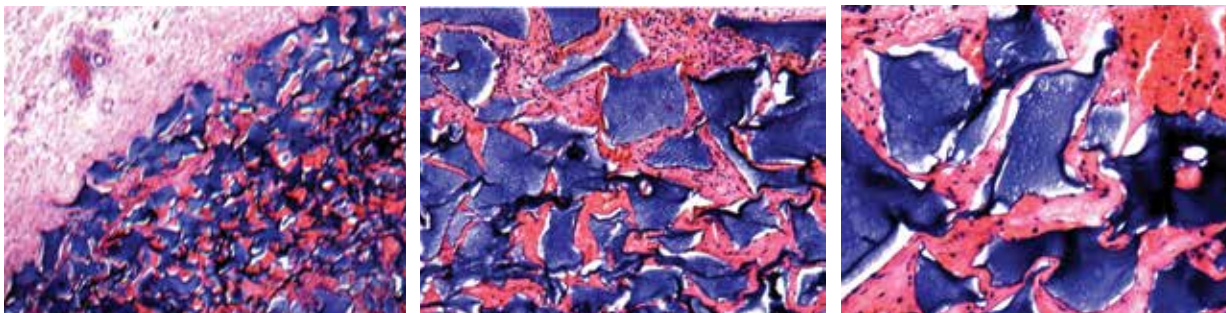


Рис. 1. Гистологическая картина через семь дней после введения филлера на основе ГК

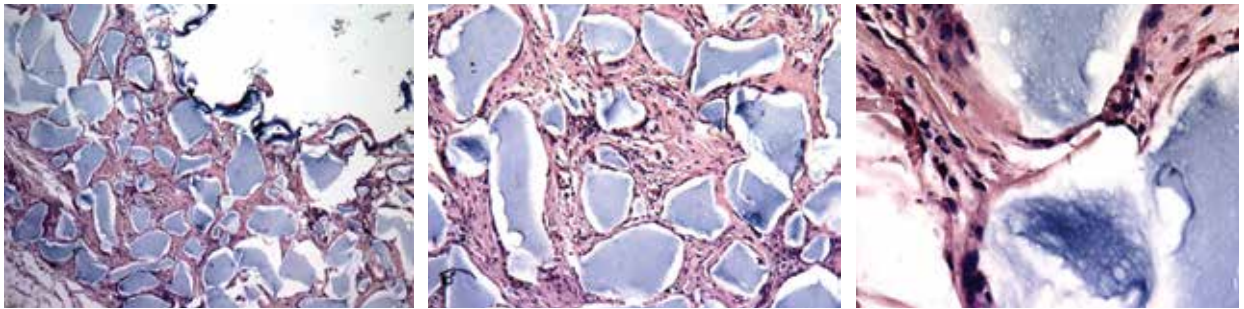


Рис. 2. Гистологическая картина через 30 дней после введения филлера на основе ГК

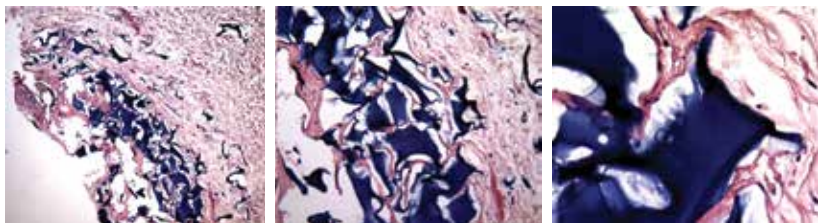


Рис. 3. Гистологическая картина через три месяца после введения филлера на основе ГК

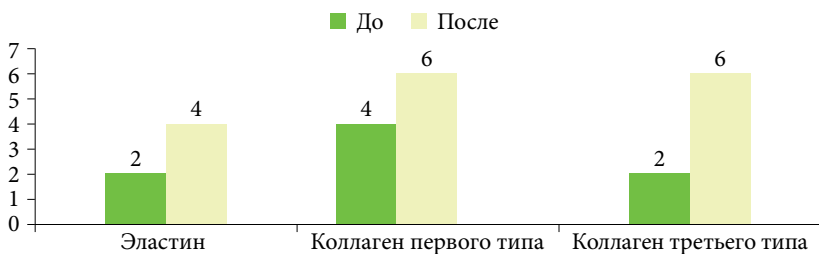


Рис. 4. Результат полуколичественного метода оценки окрашивания гистологических препаратов

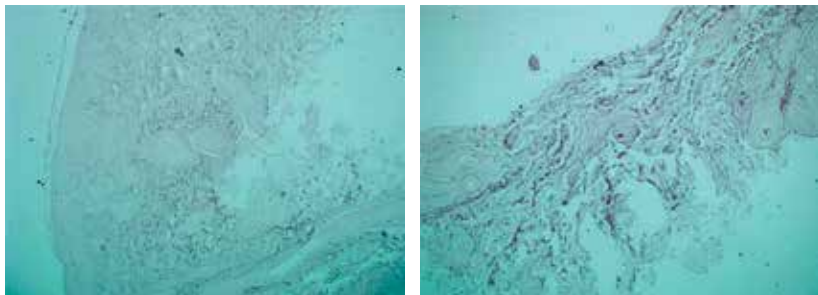


Рис. 5. Результаты ИГХ-исследования у женщин до и после введения препарата на основе ГК (эластин)

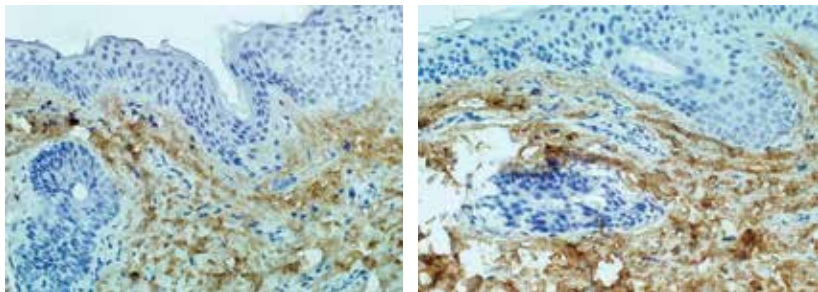


Рис. 6. Результаты ИГХ-исследования у женщин до и после введения препарата на основе ГК (коллаген первого типа)

На седьмой день, затем в первый и третий месяцы исследования проводили гистологическое исследование с окраской гематоксилин-эозином. Через три месяца проводили ИГХ-исследование.

Результаты

По данным гистологии, сделанной на седьмой день после инъекции, в гиподерме было отмечено присутствие очагового, четко отграниченного образования из множества лакун различного размера, заполненных ГК и окруженных тонкими тяжами фиброзной ткани с очагами кровоизлияния и мелкими очагами инфильтрации макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами и редкими нейтрофилами (рис. 1).

Через 30 дней после введения в глубоком слое дермы и в гиподерме прослеживалась крупная псевдокистозная полость со скоплениями базофильного вещества в просвете (ГК). В окружающей полости дерме и гиподерме – большое количество разных по размеру лакун, заполненных ГК. Они окружены тонкими тяжами рыхлой фиброзной ткани с хорошей сосудистой сетью и множественными очагами инфильтрации – эозинофилами с примесью немногочисленных лимфоцитов и макрофагов (рис. 2).

Через три месяца в глубоком слое дермы и гиподерме обнаружено множество мелких лакунарных образований, плотно или рыхло расположенных. Они заполнены ГК, окружены тонкими тяжами умеренно васкуляризированной фиброзной ткани. Эозинофилы и макрофаги обнаруживаются в незначительном количестве (рис. 3).

По данным ИГХ-исследования, через три месяца после введения филлера отмечено резкое усиление экспрессии эластина, а также коллагена первого и третьего типов, что говорит об активации процессов неоколлагеногенеза в месте введения филлера. При статистической обработке результатов по критерию Манна – Уитни различия оказались достоверны ($p < 0,05$) (рис. 4–7).

Результаты гистологического исследования показывают отсутствие воспалительного ответа на введение филлера на всех сроках наблюдения. Обращает на себя внимание выраженная активация фибробластов.



Через семь дней после введения филлера отмечается равномерное распределение вещества в тканях с дальнейшим образованием васкуляризированной фиброзной ткани в месте введения, которая препятствует миграции введенного препарата, что обеспечивает длительное сохранение эстетического результата. Через три месяца филлер по-прежнему обнаруживался в мягких тканях в достаточном количестве.

Таким образом, можно сделать вывод, что использование филлера на основе ГК является безопасным методом с отсутствием воспалительной реакции в тканях. Кроме того, происходит акти-

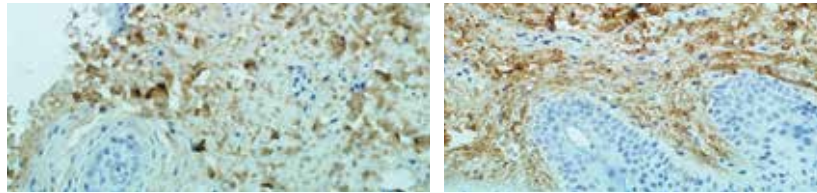


Рис. 7. Результаты ИГХ-исследования у женщин до и после введения препарата на основе ГК (коллаген третьего типа)

визация коллагеногенеза и эластиногенеза, что подтверждено данными гистологического и ИГХ-исследования. ●

Литература

1. Ho D., Jagdeo J. Biological properties of a new volumizing hyaluronic acid filler: a systematic review. *J. Drugs Dermatol.* 2015; 14 (1): 50–54.
2. Lepperdinger G., Strobl B., Kreil G. HYAL2, and the human gene expressed in many cells, encodes a lysosomal hyaluronidase with a novel type of specificity. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 22466–22470.
3. Hemming R., Martin D.C., Słomiński E., et al. Mouse HYAL3 it encodes a 45–56-kDa glycoprotein overexpression increases whose hyaluronidase 1 activity in cultured cells. *Glycobiology.* 2008; 18: 280–289.
4. La Gatta A., Salzillo R., Catalano C., et al. Hyaluronan-based hydrogels as dermal fillers: the biophysical properties that translate into a “volumetric” effect. *PLoS One.* 2019; 14 (6): e0218287.
5. Toole B.P. Hyaluronan: from extra-cellular glue to pericellular cue. *Nat. Rev. Cancer.* 2004; 4: 528–539.
6. Kogan G., Soltes L., Stern R., Gemeiner P. Hyaluronan: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol. Lett.* 2007; 29: 17–25.
7. Day A.J., Prestwich G.D. Hyaluronan-binding proteins: tying up the giant. *J. Biol. Chem.* 2008; 277: 4585–4588.
8. Frazer J.R., Laurent T.C., Laurent U.B. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turn over. *J. Intern. Med.* 1997; 242 (1): 27–33.
9. Lukhashev M.E., Werb Z. ECM signalling: orchestrating cell behaviour and misbehaviour. *Trends Cell Biol* 1998; 8: 437–441.
10. Volpi N., Schiller J., Stern R., Soltés L. Role, metabolism, chemical modifications and application of hyaluronan. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16: 1718–1745.
11. Csoka A.B., Frost G.I., Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *Matrix Biol.* 2001; 20: 499–508.
12. Salwowska N.M., Bebenek K.A., Żądło D.A., Wcisło-Dziadecka D.L. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2016; 15 (4): 520–526.
13. Rydell N., Balazs E.A. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1971; 80: 25–32.
14. Greene J.J., Sidle D.M. The hyaluronic acid fillers. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2015; 23 (4): 423–432.

Safety and Efficacy of Hyaluronic Acid Fillers in Terms of Evidence-Based Medicine

N.V. Gryazeva, PhD¹, S.N. Gres², L.S. Kruglova, PhD, Prof.¹

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

² People's Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Natalya V. Gryazeva, tynrik@yandex.ru

The introduction of fillers based on hyaluronic acid is a non-surgical method that allows you to correct skin imperfections associated with the aging process. Hyaluronic acid in fillers is in a bound state to avoid rapid degradation by hyaluronidase, temperature or free radicals. We conducted a study of the biodegradation of a filler based on hyaluronic acid in 12 women aged 21 to 65 years with involutive skin changes. A detailed history of life and diseases was collected from them, as well as a histological, immunohistochemical study was carried out before the start of the study and at several control points. It can be concluded that the use of a hyaluronic acid-based filler is a safe method, with no inflammatory reaction in the tissues. In addition, there is an activation of collagenogenesis and elastogenesis, which is confirmed by the data of histological and immunohistochemical studies.

Key words: hyaluronic acid, filler, histological examination, immunohistochemical examination



Микронидлинг в комплексной терапии атрофических поствоспалительных рубцов

С.Ю. Долгих, Н.В. Грязева, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Грязева, tynrik@yandex.ru

Для цитирования: Долгих С.Ю., Грязева Н.В. Микронидлинг в комплексной терапии атрофических поствоспалительных рубцов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 44–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-44-47

Рубцовые деформации являются одной из наиболее частых причин обращения в лечебные учреждения дерматологического или косметологического профиля, при этом атрофические рубцы (АР) составляют подавляющее большинство – 60,3% обращений. Лечение рубцов постакне должно быть адаптировано к каждому пациенту. Перспективным в плане коррекции АР является микронидлинг.

Материал и методы. Под наблюдением находились 32 пациента с атрофическими рубцами постакне: *ice pick* – 12 пациентов, *boxcar* – 11 пациентов, *rolling* – девять пациентов. Длительность существования рубцов составила от 2 до 12 месяцев. Всем пациентам проводили процедуры микронидлинга один раз в месяц четырежды курсами.

Результаты. Через шесть месяцев после терапии чистая и практически чистая кожа (0–1 балл по шкале Goodman) отмечалась у 33,3% (*ice pick*), 27,3% (*boxcar*) и 22,2% (*rolling*) пациентов; MSS (цвет) улучшился на 76,7%, MSS (текстура) – на 66,7%, MSS (рельеф) – на 78,7%, MSS (смещение) – на 41,1%, MSS (плотность) – на 90,8%; снижение индекса APSEA составило 74,8%.

Выводы. Результаты исследования показали достаточно высокую эффективность применения микронидлинга у пациентов с атрофическими рубцами постакне вне зависимости от фенотипа рубцов постакне.

Ключевые слова: поствоспалительные атрофические рубцы, рубцы постакне, микронидлинг

Введение

Рубцовые деформации являются одной из наиболее частых причин обращения в лечебные учреждения дерматологического или косметологического профиля, при этом атрофические рубцы (АР) составляют подавляющее большинство – 60,3% обращений [1]. Аналогичную статистику опубликовала Н.А. Данилина: 58% случаев рубцовых деформаций приходится на атрофические рубцы, при этом 65% из них – это рубцы постакне, 25% – посттравматические рубцы, 7% – послеоперационные рубцы и 3% – результат применения кортикостероидов [1]. По данным А.Г. Стенько и соавт., основными причинами АР являются акне – 28,3% [2].

Механизмы формирования АР постакне – результат нарушения равновесия между процессами синтеза/деградации коллагена и временного матрикса [3]. Фибробластами, тучными клетками, клетками эндотелия и макрофагами синтезируются матриксные металлопротеиназы (ММП), которые являются активными участниками репаративных процессов. В качестве возможного механизма формирования АР постакне рассматриваются *Cutibacterium acnes*, которые активно синтезируют фермент коллагеназу, разрушающую коллаген. Помимо этого, пептидогликан клеточной стенки посредством генной экспрессии синтеза proMMP-2 уси-



ливаает деградацию экстрацеллюлярного матрикса [4, 5]. Таким образом, рубцы постакне возникают в результате изменения репаративных процессов в ответ на воспаление, при этом инфильтраты воспалительных клеток обнаруживаются в 77% атрофических рубцов [6].

Атрофические рубцы классифицируются по глубине и ширине, однако разные типы рубцов обычно встречаются у одного и того же человека, что затрудняет их дифференциацию и подбор метода терапии [7]. Ice pick-рубцы составляют от 60 до 70% атрофических рубцов. Это узкие, менее 2 мм, V-образные рубцы, которые имеют острое дно и достигают глубоких слоев дермы и даже подкожной клетчатки. Глубина поражения ice pick-рубцов делает их устойчивыми к обычным методам шлифовки кожи. Boxcar-рубцы составляют от 20 до 30% АР. Данные рубцы представляют собой более широкие, от 1,5 до 4,0 мм, углубления от округлой до овальной формы с резко очерченными вертикальными краями. Неглубокие рубцы boxcar (0,1–0,5 мм) поддаются шлифовке кожи, тогда как глубокие рубцы (больше или около 0,5 мм) устойчивы к абляции. Rolling-рубцы составляют от 15 до 25% АР и могут достигать 5 мм в диаметре. Фиброзное прикрепление дермы к подкожной клетчатке обуславливает их поверхностное затемнение и волнообразный вид. Лечение rolling-рубцов должно быть направлено на коррекцию подкожного компонента [8]. По данным N. Hayashi и соавт., у 61,2% пациентов после акне отмечаются АР диаметром более 2 мм [9].

Лечение рубцов постакне должно подбираться индивидуально для каждого пациента. В протоколе лечения должны учитываться клинические особенности характеристик рубца (глубина, ширина и тип). Перспективным в плане коррекции АР является достаточно новый метод – микронидлинг. Для проведения микронидлинга используются микроиглы, которые прокалывают кожу несколько раз, создавая микроповреждения до дермальных слоев. Травма в дерме инициирует заживление ран и высвобождение фактора роста, что приводит к выработке и отложению коллагена в верхних слоях дермы [10]. Механизм действия, подобный субцизии, провоцирует активный синтез коллагена и эластина.

Материал и методы

В данной работе изучали эффективность микронидлинга у пациентов с атрофическими рубцами постакне. В связи с различной клинической картиной атрофических рубцов отдельно определяли эффективность микронидлинга при различных фенотипах АР постакне (ice pick, boxcar и rolling). Под наблюдением находились 32 пациента с атрофическими поствоспалитель-

ными рубцами (симптомокомплекс постакне): ice pick – 12 пациентов, boxcar – 11 пациентов, rolling – девять пациентов. Длительность существования рубцов составила от двух до 12 месяцев. В клинической картине воспалительные элементы отсутствовали. Всем пациентам была назначена адьювантная терапия дерматокосметическими средствами для проблемной кожи с акне.

Для проведения микронидлинга использовали мезороллер с иглами длиной в пределах 2,0–2,5 мм (аппарат фракционной мезотерапии Dermapen Dr. Pen ULTIMA A-6, регистрационный номер РЗН 2019/8989). Аппарат оснащен различными сменными картриджами с 12 иглами с защитными колпачками, скорость – от 5300 до 8000 циклов в минуту. При работе использовали уровень 3–5 (в зависимости от фенотипа рубца постакне): 6500–6800, 7100–7400 или 7700–8000 циклов в минуту. Процедуру мезороллером для микронидлинга продолжали до появления первых капелек крови, места их появления обрабатывали антисептическим средством. Процедуру проводили на 0, 4, 8 и 12-й неделях (курс – четыре процедуры).

Для оценки эффективности использовали шкалу Investigator's Global Assessment (IGA) (табл. 1). Также была применена Манчестерская шкала оценки рубцовых деформаций (Manchester Scar Scale, MSS). Особенность данной шкалы состоит в оценке степени выраженности рубцовых изменений по пяти показателям (цвет, текстура, рельеф, смещение окружающих тканей, плотность) по балльной системе. Чем более выражены изменения, тем больше балл.

Влияние постакне на качество жизни (КЖ) пациентов изучали с помощью опросника для пациентов с акне, адаптированного для рубцов постакне, Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA). Опросник включает 15 разделов, в том числе шесть вопросов и восемь аналоговых шкал. В опроснике используется балльная

Таблица 1. Адаптированная шкала IGA для АР постакне (по [8])

| Балл | Симптом |
|------|--|
| 0 | Чистая кожа |
| 1 | Видимо чистая кожа, нарушение рельефа при дерматоскопии |
| 2 | Едва заметные единичные рубцы (одна-две локализации на лице) |
| 3 | Множественные (более двух локализаций на лице), хорошо визуализируемые рубцы |
| 4 | Множественные глубокие рубцы |
| 5 | Тяжелые деформирующие рубцы |



Таблица 2. Анализ данных адаптированной шкалы IGA для AP постакне: 0, 3, 6 месяцев; количество пациентов (абс. (%)) с достигнутым эффектом (по [8])

| Балл | Месяц | Ice Pick n = 12 | Boxcar n = 11 | Rolling n = 9 |
|------|-------|--------------------|------------------|------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 1 (8,3) | 1 (9,1) | 0 |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 2 (16,7) | 0 | 0 |
| | 6 | 3 (25) | 2 (18,2) | 2 (22,2) |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 2 (16,7) | 4 (36,4) | 3 (33,3) |
| | 6 | 7 (58,3) | 4 (36,4) | 5 (55,5) |
| 3 | 0 | 5 (41,7) | 4 (36,4) | 3 (33,3) |
| | 3 | 4 (33,3%) | 3 (27,3) | 3 (33,3) |
| | 6 | 1 (8,3) | 4 (36,4) | 2 (22,2) |
| 4 | 0 | 5 (41,7) | 7 (63,6) | 6 (66,7) |
| | 3 | 4 (33,3) | 4 (36,4) | 3 (33,3) |
| | 6 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 2 (16,7) | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 |

Таблица 3. Динамика показателей шкалы MSS

| Параметр | Срок: 0/6 месяцев (достоверность) |
|-----------|--|
| Цвет | 3,22 ± 0,39 / 0,75 ± 0,24 балла (p = 0,0063) |
| Текстура | 1,53 ± 0,26 / 0,51 ± 0,12 балла (p = 0,0028) |
| Рельеф | 2,68 ± 0,27 / 0,57 ± 0,21 балла (p = 0,0192) |
| Смещение | 2,51 ± 0,31 / 1,48 ± 0,15 балла (p = 0,0015) |
| Плотность | 3,49 ± 0,24 / 0,32 ± 0,17 балла (p = -0,033) |

Примечание. Достоверность при p < 0,05, сравнение с показателями до терапии.

Таблица 4. Динамика показателей индекса APSEA у пациентов с AP постакне (баллы)

| Параметр | До лечения | Три месяца | Шесть месяцев | Динамика (%) |
|--|--------------|---------------|---------------|--------------|
| Тревожность | 3,61 ± 0,04 | 1,73 ± 0,05* | 1,09 ± 0,08* | 69,8 |
| Беспокойство | 3,37 ± 0,05 | 1,53 ± 0,06* | 1,02 ± 0,03* | 71,2 |
| Невозможность успокоиться и расслабиться | 3,24 ± 0,08 | 1,73 ± 0,07* | 0,71 ± 0,06* | 78,1 |
| Влияние на самооценку | 5,22 ± 0,07 | 3,11 ± 0,04* | 1,01 ± 0,05* | 81,2 |
| Желание выглядеть лучше | 5,69 ± 0,13 | 3,91 ± 0,09* | 1,18 ± 0,04* | 76,1 |
| Неудовлетворенность собой | 5,18 ± 0,08 | 2,93 ± 0,11* | 1,12 ± 0,05* | 79,3 |
| Влияние на повседневный режим | 3,37 ± 0,12 | 1,64 ± 0,05* | 0,98 ± 0,07* | 71,9 |
| Раздражительность | 4,15 ± 0,06 | 3,01 ± 0,04* | 1,61 ± 0,08* | 58,2 |
| Ощущение беспомощности/ненужности | 2,01 ± 0,05 | 1,11 ± 0,07* | 0,53 ± 0,07* | 69,4 |
| Ограничение в походе за покупками | 3,89 ± 0,05 | 1,24 ± 0,06* | 0,82 ± 0,11* | 78,3 |
| Влияние на общение с друзьями | 4,23 ± 0,17 | 2,44 ± 0,05* | 1,42 ± 0,05* | 67,5 |
| Ограничение в прогулках, путешествиях | 3,14 ± 0,12 | 1,86 ± 0,08* | 0,69 ± 0,04* | 75,2 |
| Ограничение в посещении ресторанов, гостей | 3,92 ± 0,08 | 1,74 ± 0,03* | 0,84 ± 0,06* | 77,1 |
| Ограничение в посещении бассейна | 3,08 ± 0,06 | 1,52 ± 0,05* | 0,94 ± 0,11* | 71,4 |
| Влияние на работу/учебу | 5,01 ± 0,13 | 2,06 ± 0,08* | 1,97 ± 0,12* | 63,5 |
| Общее значение | 59,13 ± 1,54 | 31,58 ± 1,04* | 14,93 ± 1,07* | 74,8 |

* Сравнение с показателями до лечения при p < 0,01.

система (0, 3, 6, 9 баллов для вопросов и от 0 до 10 баллов для аналоговой шкалы); минимальное значение – 0 баллов, максимальное – 144 балла; чем выше значение, тем более выраженное отрицательное влияние оказывает заболевание на КЖ пациента.

Анализ и обработка статистических данных выполнялись при помощи программного обеспечения Statistica 13.5 (StatSoft Inc, США).

Результаты

Переносимость процедур оценивали как удовлетворительную: не было отмечено ни одного случая выхода из исследования по причине нежелательных явлений или непереносимости процедур, все пациенты завершили планируемый курс терапии. Следует отметить болезненность процедур. Результаты проведенных процедур микронидлинга доказали его высокую эффективность вне зависимости от фенотипа рубца в отношении достижения чистой (0 баллов) и практически чистой (1 балл) кожи (табл. 2).

Так, после процедур микронидлинга чистая и практически чистая кожа (0–1 балл по шкале Goodman) через шесть месяцев от начала терапии отмечалась у 33,3% (ice pick), 27,3% (boxcar) и 22,2% (rolling) пациентов. Данные динамики показателей шкалы IGA подтверждены динамикой показателей шкалы Manchester Scar Scale (MSS) для оценки клинических симптомов и структуры рубцовых деформаций (табл. 3). По всем параметрам была отмечена выраженная положительная динамика: MSS (цвет) улучшился на 76,7%, MSS (текстура) – на 66,7%, MSS (рельеф) – на 78,7%,



MSS (смещение) – на 41,1%, MSS (плотность) – на 90,8%.

Влияние постакне на КЖ пациентов изучали с помощью опросника для пациентов с акне, адаптированного для рубцов постакне, Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA). Сравнивали показатели в сроки три и шесть месяцев (табл. 4). Анализ данных динамики показателей индекса APSEA показал, что снижение индекса через шесть месяцев составило 74,8%.

Выводы

1. Результаты исследования показали достаточно высокую эффективность применения микро-

нидлинга у пациентов с атрофическими рубцами постакне.

2. Эффективность была сопоставима при различных фенотипах АР: после применения микронидлинга чистая и практически чистая кожа (0–1 балл по шкале Goodman) через шесть месяцев от начала терапии отмечалась у 33,3% (ice pick), 27,3% (boxcar) и 22,2% (rolling) пациентов.

3. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение процедур микронидлинга у пациентов с атрофическими рубцами постакне. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Круглова Л.С., Талыбова А.М., Глузмина М.М. Акне и сиптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018; 1: 21–26.
2. Стенько А.Г., Круглова Л.С., Шматова А.А., Течиева С.Г. Консервативное лечение формирующихся рубцов: обзор современных технологий. Вестник эстетической медицины. 2014; 13 (2): 42–50.
3. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Талыбова А.М. Сиптомокомплекс постакне: методы профилактики и терапии. Клиническая дерматология и косметология. 2020; 19 (5): 622–629.
4. Мантурова Н.Е., Талыбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Профилактика и лечение атрофических рубцов постакне. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 17 (5): 85–100.
5. Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
6. Lee W.J., Jung H.J., Lim H.J., et al. Serial sections of atrophic acne scars help in the interpretation of microscopic findings and the selection of good therapeutic modalities. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013; 27 (5): 643–646.
7. Jacob C.I., Dover J.S., Kaminer M.S. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 45 (1): 109–117.
8. Goodman G.J. Treatment of acne scarring. Int. J. Dermatol. 2011; 50 (10): 1179–1194.
9. Hayashi N., Akamatsu H., Kawashima M. Establishment of grading criteria for acne severity. J. Dermatol. 2008; 35 (5): 255–260.
10. Fabbrocini G., Annunziata M.C., D'Arco V., et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. Dermatol. Res. Pract. 2010; 893080.

Microneedling in the Complex Therapy of Atrophic Post-inflammatory Scars

S.Yu. Dolgikh, N.V. Gryazeva, PhD

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Natalya V. Gryazeva, tynrik@yandex.ru

Cicatricial deformities are one of the most common reasons for visiting medical institutions of a dermatological or cosmetological profile, while atrophic scars (AR) make up the vast majority – 60.3% of cases. Treatment of patients with post-acne scars should be tailored to each patient. Microneedling is promising in terms of AR correction.

Material and methods. 32 patients with atrophic post-acne scars were under observation: ice pick – 12 patients; boxcar – 11 patients; rolling – 9 patients. The duration of the existence of scars ranged from 2 to 12 months. All patients underwent microneedling procedures once a month, course – 4.

Results. After therapy, clear and practically clear skin (0–1 point on the Goodman scale) after 6 months was observed in 33.3% (ice pick), 27.3% (boxcar) and 22.2% (rolling) of patients. MSS (color) improved by 76.7%, MSS (texture) by 66.7%, MSS (embossed) by 78.7%, MSS (displacement) by 41.1%, MSS (density) by 90.8%. The decrease in the APSEA index after 6 months was 74.8%.

Conclusions. The results of the study showed a rather high efficiency of microneedling in patients with atrophic post-acne scars, regardless of the phenotype of post-acne scars.

Key words: post-inflammatory atrophic scars, post-acne scars, microneedling



Использование газожидкостного пилинга в качестве flash-ухода в эстетической медицине

С.И. Суркичин, Л.С. Холупова, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Сергей Иванович Суркичин, surkichinsi24@mail.ru

Для цитирования: Суркичин С.И., Холупова Л.С., Круглова Л.С. Использование газожидкостного пилинга в качестве flash-ухода в эстетической медицине. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 48–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-48-51

Помимо изменений кожи, происходящих с течением времени, к специалистам эстетической медицины все чаще обращаются по поводу неудовлетворительного состояния кожи лица, связанного со стрессами, недосыпанием, нарушением питания. Растет спрос на процедуры, которые не подразумевают реабилитационного периода и дают быстрый результат.

Цель – оценить эффективность использования газожидкостного пилинга в качестве процедуры «на выход» (flash-процедуры) по параметрам увлажненности кожи и влияние данной процедуры на качество жизни пациентов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие пациенты ($n = 30$) в возрасте 30–50 лет с признаками инволютивных изменений кожи лица и запросом на быстрое улучшение ее внешнего вида, которым была проведена однократная процедура газожидкостного пилинга с использованием стерильного физиологического раствора.

Результаты. После применения газожидкостного пилинга увлажненность кожи значительно повысилась. По результатам обследования с использованием анкеты, разработанной на основании дерматологического индекса качества жизни, отмечено улучшение качества жизни в течение прошедшей после процедуры недели у анализируемых пациенток.

Заключение. Метод может быть рекомендован для применения в широкой клинической практике, а также с целью проведения дальнейших исследований применения метода газожидкостного пилинга в самостоятельных или комбинированных протоколах.

Ключевые слова: газожидкостный пилинг, качество жизни, flash-процедура, фотостарение, инволюция

Введение

Основной задачей эстетической медицины является борьба со старением и внешними его проявлениями. Под термином «старение организма» можно объединить совокупность физиологических механизмов, изменяющих физические и интеллектуальные способности человека. Старение кожи – только одна видимая часть, следствие общего процесса. Однако внешний вид кожи имеет высокое социальное значение, во многом определяя поведение человека и его уверенность в себе.

В 1969 г. было высказано предположение, что, помимо внутренних факторов, воздействие солнца также приводит к старению кожи [1]. Воздействие УФ-излучения является основным фактором повреждения и старения кожи. На его долю приходится около 80% факторов, приводящих к изменениям внешнего вида кожи [2]. В отличие от более тонкого эпидермиса естественно стареющей кожи, под действием УФ-излучения эпидермис утолщается [3]. Как самый наружный слой эпидермиса роговой слой в большей степени поражается и утолщается



из-за недостаточной деградации десмосом корнеоцитов. Экспрессия маркера дифференцировки инволюкрина в роговом слое повышается в соответствии с нарушением процесса дифференцировки эпидермальных кератиноцитов при УФ-облучении. В базальных клетках экспрессия белка клеточной поверхности $\beta 1$ -интегрина, который взаимодействует с белками внеклеточного матрикса и рассматривается как один из маркеров эпидермальных стволовых клеток, значительно снижена, что указывает на то, что пролиферация в старых базальных кератиноцитах также нарушена [4, 5]. Такие патофизиологические процессы приводят к эстетическим изменениям.

Существуют различные методы коррекции возрастных изменений кожи – мануальные, аппаратные, инъекционные, хирургические и др. Они обладают высокой эффективностью, могут дополнять и потенцировать друг друга [6]. В зависимости от метода варьируют программа подготовки и реабилитационный период.

Помимо изменений кожи, происходящих в течение длительного времени и связанных с естественными процессами, к специалистам эстетической медицины все чаще обращаются с неудовлетворительным состоянием кожи лица, вызванным стрессом, усталостью, нарушением питания. Такое состояние кожи может самостоятельно купироваться при нормализации самочувствия и устранении стресса. Но высокая социальная активность приводит к необходимости получить удовлетворительный результат за очень короткий период времени, поэтому растет спрос на процедуры, которые не имеют реабилитационного периода и дают быстрый эффект. Так появился термин «flash-процедуры», то есть процедуры «на выход», которые позволяют добиться быстрого эстетического эффекта без периода реабилитации. Для более стойкого и выраженного антивозрастного действия такие процедуры проводятся курсом.

Одним из самых востребованных, безопасных и безболезненных устройств, используемых для эффективного антивозрастного ухода за лицом, является система для проведения газожидкостного пилинга. Устройство для его выполнения основано на технологии, заимствованной из изобретений авиации. Смесь стерильного физиологического раствора (или другой жидкой составляющей) и кислорода (или другой газовой составляющей) проходит через открытый сходяще-расходящийся канал Вентури, предназначенный для создания сверхзвукового потока, ускоряющего капли раствора до приблизительно 200–300 м/с, и выходит через специализированные форсунки в виде мощной струи на нужный участок кожи. Эти высокоэнергетические микрокапельки мягко отшелушивают кожу [7].

Процедура может включать применение дополнительных средств: лекарств, косметических композиций, фруктовых кислот, плазмы (плазмолифтинг). Метод высокоскоростного струйного воздействия

обеспечивает проникновение ценных ингредиентов в кожу и усиливает эффективность их использования [8, 9].

Метод применяют с целью коррекции таких возрастных изменений, как сухость кожи, морщины, снижение тургора, признаки гравитационного провисания, отеки и пастозность мягких тканей, акне, рубцовые изменения ткани, нарушение пигментации, себорея волосистой части головы, диффузное поредение волос, целлюлит, локальные жировые отложения на лице и теле (в области щек и подбородка, живота). Пилинг может быть самостоятельной процедурой, а может входить в состав других протоколов [10].

Главные эффекты, которые получают с помощью воздействия газожидкостной струи:

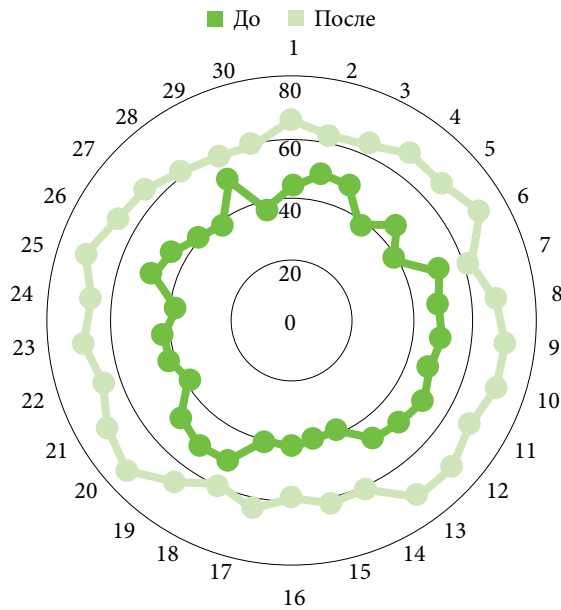
- очищение кожи от внешних загрязнений и остатков косметических средств (изначально газожидкостный метод был изобретен и применяется для бесконтактной обработки ран);
- тщательное и очень бережное очищение кожи от всех лишних веществ (этот способ идеально подходит людям с очень чувствительной кожей, а также аллергикам в период цветения растений-аллергенов, так как смывает с кожи пыльцу);
- отшелушивание с возможностью регулирования интенсивности с использованием различных компонентов жидкостной составляющей;
- лимфодренаж (под действием статического давления струи на коже образуется «манжета», которую врач передвигает от одного лимфатического узла к другому по току лимфы, тем самым стимулируя ее выведение). Этот способ считается одним из самых эффективных;
- визуальный лифтинг вследствие лимфодренажа;
- стимуляция кровообращения и активация жизненно важных процессов в тканях;
- эффект барофореза (возможность введения активного препарата в кожу под высоким давлением без нарушения целостности эпидермиса, насыщение кожи определенными ценными веществами) [11].

Цель исследования – оценить эффективность использования газожидкостного пилинга в качестве процедуры «на выход» (flash-процедуры) по параметрам увлажненности кожи и влияние данной процедуры на качество жизни пациентов.

Материал и методы

В исследовании принимали участие пациенты разных возрастов, обратившиеся с запросом на улучшение внешнего вида кожи лица, без противопоказаний к проведению процедуры газожидкостного пилинга (воспалительные заболевания кожи, острый или хронический инфекционный процесс, неврологические расстройства).

Все исследуемые проходили корнеометрию и анкетирование, затем им была проведена процедура газожидкостной обработки кожи с использованием стерильного физиологического раствора на космети-



Корнеометрия до и после процедуры газожидкостного пилинга

логическом компрессоре, после чего вновь проводили корнеометрию (рисунок). Повторное анкетирование пациенты проходили через семь дней.

Анкета разработана на основе опросника «Дерматологический индекс качества жизни» (The Dermatology Life Quality Index, DLQI) с целью оценки влияния состояния кожи на качество жизни.

Способ определения индекса качества жизни основывался на балльной шкале, отражающей влияние признака на качество жизни (очень сильно – 3 балла, значительно – 2 балла, немного – 1 балл, совсем нет – 0 баллов). Содержание предложенных вопросов приведено в таблице.

Анализ предусматривал определение индекса оценки качества жизни путем подсчета общей суммы баллов каждого респондента (нет влияния – 0–1 балл, незначительное влияние – 2–5 баллов, умеренное влияние – 6–10 баллов, сильное влияние – 11–20 баллов, очень сильное воздействие – 21–30 баллов).

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Исследование носило описательный характер, статистический анализ данных не проводили.

Результаты

В исследовании приняли участие пациенты (n = 30) в возрасте 30–50 лет с признаками инволютивных изменений кожи лица и запросом на быстрое улучшение ее внешнего вида.

После применения газожидкостного пилинга показатели увлажненности кожи значительно повысились, в среднем на 47%. Средний показатель до воздействия составил 44,5 ед. (min – 38 ед., max – 51 ед.), а после – 65,5 ед. (min – 58 ед., max – 73 ед.). Увеличение данного показателя не зависело от изначального уровня увлажнения кожи, однако для данного утверждения необходимы дальнейшие исследования.

Результаты обследования с использованием анкеты, разработанной на основании дерматологического индекса качества жизни, свидетельствовали об улучшении качества жизни в течение прошедшей после процедуры недели у анализируемых пациенток. У пяти пациенток количество баллов снизилось менее чем на пять. Если пациенты оценивали влияние состояния изменений кожи до процедуры как незначительное, то после процедуры оно оценивалось как «нет влияния» (25 пациенток). Если было зафиксировано «умеренное влияние», «сильное влияние» или «очень сильное влияние», то после процедур оно оценивалось как «незначительное влияние», «умеренное влияние», «сильное влияние» соответственно.

Содержание опросника индекса оценки качества жизни с возрастными изменениями кожи

| № п/п | Вопросы анкеты |
|-------|--|
| 1 | В течение последней недели насколько сильно Вы чувствовали снижение упругости Вашей кожи? |
| 2 | В течение последней недели насколько сухой, раздраженной и чувствительной была Ваша кожа? |
| 3 | В течение последней недели в какой мере Вы смущались или стыдились морщин на коже лица и/или шеи? |
| 4 | В течение последней недели насколько сильно наличие морщин на коже лица и/или шеи влияло на Ваш выбор одежды? |
| 5 | В течение последней недели насколько сильно наличие возрастных изменений кожи лица и шеи (морщин, снижения упругости, изменения цвета кожи лица и шеи, изменения контуров кожи лица и шеи) осложняло общение с другими людьми, друзьями или Вашим партнером? |
| 6 | В течение последней недели насколько сильно возрастные изменения кожи лица и шеи отвлекали Вас от работы? |
| 7 | В течение последней недели насколько сильно изменение цвета кожи лица (например, тусклый, серый цвет, покраснение кожи, пигментные пятна или другие изменения цвета) вызывало у Вас дискомфорт при взгляде в зеркало? |
| 8 | В течение последней недели насколько сильно изменение цвета кожи лица и шеи требовало дополнительного времени для ухода или маскировки? |
| 9 | В течение последней недели насколько сильно изменение контуров лица вызывало ухудшение вашего настроения? |
| 10 | В течение последней недели насколько сильно возрастные изменения кожи лица и шеи заставляли Вас задумываться о косметологическом хирургическом вмешательстве для улучшения внешнего вида? |



При устном опросе все пациенты отмечали видимый эффект сразу после процедуры, а также улучшение своего внешнего вида в течение пяти – семи дней.

Процедуры переносились пациентами хорошо. В семи случаях наблюдалась эритема после воздействия в течение 3–10 минут, проходящая самостоятельно. В отдаленном периоде ни у одного пациента не отмечалось осложнений и нежелательных явлений.

Заключение

Процедура газожидкостного пилинга доказала свою эффективность в качестве экспресс-метода

без периода реабилитации для улучшения внешнего вида кожи, а также повышения ее увлажненности. Вследствие снижения неблагоприятного влияния видимых признаков старения кожи на качество жизни улучшалось психологическое состояние пациентов. Достижение быстрого видимого результата и отсутствие реабилитации позволяют рекомендовать использование газожидкостного пилинга для применения в широкой клинической практике, а также с целью проведения дальнейших исследований метода газожидкостного пилинга в самостоятельных или комбинированных протоколах. ●

Литература

1. Kligman A.M. Early destructive effect of sunlight on human skin. JAMA. 1969; 210 (13): 2377–2380.
2. Friedman O. Changes associated with the aging face. Facial Plast. Surg. Clin. North. Am. 2005; 13 (3): 371–380.
3. Kligman L.H. Photoaging. Manifestations, prevention, and treatment. Clin. Geriatr. Med. 1989; 5 (1): 235–251.
4. Bosset S., Bonnet-Duquennoy M., Barre P., et al. Decreased expression of keratinocyte beta1 integrins in chronically sun-exposed skin in vivo. Br. J. Dermatol. 2003; 148 (4): 770–778.
5. Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. Ann. NY Acad. Sci. 2007; 1119: 40–50.
6. Аленичев А.Ю., Круглова Л.С., Федоров С.М. и др. Комбинированное применение RF-микроигольной терапии и инъекций богатой тромбоцитами плазмы, активированной аутологичным тромбином, в эстетической медицине. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017; 16 (6): 320–324.
7. Golan J., Hai N. JetPeel: a new technology for facial rejuvenation. Ann. Plast. Surg. 2005; 54 (4): 369–374.
8. Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
9. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Физиотерапия в дерматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
10. Общая и локальная криотерапия: сборник статей и пособий для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.В. Портнова. М., 2016.
11. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология. М.: Медлит, 2006.
12. Патент на полезную модель № 192704 У1 Российская Федерация, МПК А61М 11/02, F04В 39/06. Компрессор косметологический: № 2019118037: заявл. 10.06.2019: опубл. 26.09.2019 / К.А. Сорокина.

The Use of Gas-Liquid Peeling as a Flash-Procedure in Aesthetic Medicine

S.I. Surkichin, L.S. Kholupova, L.S. Kruglova, PhD, Prof.

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Sergey I. Surkichin, surkichinsi24@mail.ru

In addition to skin changes that occur over a long period of time, aesthetic medicine specialists are increasingly being treated with an unsatisfactory condition of the facial skin associated with short-term life factors: stress, lack of sleep, malnutrition. And due to the high social activity, there is a growing demand for procedures that do not have a rehabilitation period and give a quick result.

Objective: to evaluate the effectiveness of using gas-liquid peeling as a flash-procedure in terms of skin moisture parameters, as well as to evaluate the impact on the quality of life of patients.

Material and methods. The study involved patients (n = 30) aged 30–50 years with signs of involutive changes in the facial skin and a request for a rapid improvement in the appearance of the facial skin, who underwent a single gas-liquid peeling procedure using a sterile saline solution.

Results. After the gas-liquid peeling, skin hydration increased significantly. The results of the survey using a questionnaire developed on the basis of the dermatological quality of life index showed an improvement in the quality of life during the week after the procedure by the analyzed patients.

Conclusions. The method can be recommended for use in a wide clinical practice, as well as for further research using the gas-liquid peeling method in independent or combined protocols.

Key words: gas-liquid peeling, quality of life, flash procedure, photoaging, involution



Новые аспекты патогенеза розацеа

Ю.И. Матушевская, к.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Игоревна Матушевская, yuliya-matushevskaya@yandex.ru

Для цитирования: Матушевская Ю.И. Новые аспекты патогенеза розацеа. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 52–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-52-58

*Клиническая картина розацеа представлена четырьмя фенотипами – эритематозно-телеангиэктатический, папулопустулезный, фиматозный и офтальморозацеа – с различными клиническими проявлениями, что обусловлено разными механизмами патогенеза. Эта взаимосвязь до настоящего времени остается не вполне изученной. В данном обзоре предпринята попытка классифицировать различные формы розацеа в зависимости от вовлечения патогенетических механизмов. С большой вероятностью можно предположить два возможных дебюта розацеа. Розацеа провоцируется физическими факторами, активирующими рецепторы потенциалов ионных каналов на аксонах нервных клеток с последующей активацией врожденного иммунитета на фоне генетической предрасположенности. Офтальморозацеа может возникать как первый симптом без вовлечения кожи. В этом случае наиболее вероятным механизмом запуска заболевания является активация клеток врожденного иммунитета в ответ на измененную флору кожи, например клеищей *Demodex folliculorum*. В обзоре обсуждаются альтернативные гипотезы, объясняющие патогенез розацеа. Приведены актуальные данные по терапии розацеа.*

Ключевые слова: розацеа, патогенез, генетическая предрасположенность, врожденный иммунитет

Розацеа является неинфекционным дерматозом, характеризующимся центрофациальной эритемой, в ряде случаев воспалительными элементами в виде папул и пустул, телеангиэктазиями. Отдельными формами являются фиматозная розацеа и офтальморозацеа. Обычно заболевание возникает после 30 лет [1]. Распространенность варьирует в пределах 2–10% в структуре дерматологической патологии [2]. Ранее считалось, что распространенность розацеа напрямую связана с фототипом кожи и общей солнечной активностью региона проживания [3] и чаще встречается у людей с фототипами кожи I и II по шкале Фитцпатрика [4]. Однако последние данные показывают, что розацеа встречается и у людей с темной кожей [5, 6], хотя диагностика дерматоза у лиц с фототипами IV–VI затруднена. В качестве провоцирующих факторов могут выступать ультрафиолетовое излучение, экстремальные температуры, повышенная влажность и ветер, острая или горячая пища, алкоголь, эмоциональные стрессы, физическое перенапряжение, использование некоторых средств по уходу за кожей [5, 6].

Розацеа включает четыре основные формы (фенотипы, подтипы). По данным эпидемиологических исследований, 50–80% больных имеют эритематозно-телеангиэктатический подтип (ЭТПР), 18–50% – папулопустулезный подтип (ПППР), 4% – фиматозный подтип (ФПР) и у 1–8% больных диагностируют офтальморозацеа (ОР), которая в ряде случаев протекает изолированно [7]. Клинически ЭТПР проявляется проходящей или стойкой эритемой, телеангиэктазиями, ПППР характеризуется появлением папул и пустул, данные формы могут сочетаться. При ФПР также может наблюдаться эритема, сопровождающаяся отеками, инфильтрацией с вовлечением в патологический процесс салло-волосяного аппарата, но основными признаками являются увеличение толщины эпидермиса и дермы, шишкообразные разрастания мягких тканей лица. ОР проявляется в виде блефарита, конъюнктивита, халязиона. Все формы розацеа могут сочетаться, так, ОР часто присутствует у пациентов с другими подтипами розацеа (до 50% больных с ЭТПР и ПППР). Все фенотипы розацеа могут быть легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести.



Вариации клинических проявлений розацеа предполагают участие нескольких путей патогенеза с вовлечением разных механизмов. Наиболее полно доказанные факторы патогенеза розацеа включают реакцию кожи лица на физические факторы; повышенный уровень в коже антимикробного пептида кателицидина LL-37; повышенную экспрессию на клетках кожи Toll-подобного рецептора второго типа (TLR2); участие тучных клеток, формирующих инфламмосомы; наличие инфильтратов лимфоцитов и макрофагов вокруг сосудов.

Один из факторов развития и прогрессирования розацеа связан с генетической предрасположенностью [8]. В исследовании на близнецах было показано, что предрасположенность к заболеванию на 40–50% опосредована генетическими факторами; за остальные 50–60% отвечают случайные факторы окружающей среды [5]. Риск развития розацеа максимален в среднем возрасте и зависит от суммарной дозы УФ-облучения, пребывания в условиях высоких и низких температур, привычки употреблять острую и горячую пищу, уровня стресса, использования косметики с провоцирующими раздражение составляющими.

Одним из факторов генетической предрасположенности является полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы (GST) [9]. GST выполняет роль антиоксиданта и детоксицирующего агента, обеспечивая конъюгацию генотоксических метаболитов с глутатионом. Показано, что нулевые генотипы GSTT1 и GSTM1 ассоциированы с повышенным риском не только розацеа, но и псориаза [10]. Снижение антиоксидантной активности приводит к большему повреждению нормальных клеток эпидермиса и соответствующей активации врожденной системы иммунитета кожи. Вторым известным геном предрасположенности к розацеа являются молекулы главного комплекса гистосовместимости HLA-DR и HLA-DQ. В широкомасштабном исследовании показана роль замены нуклеотида (SNP) rs763035 между генами, кодирующими HLA-DRA и BTNL2 (бутирофилин-подобный белок 2), в предрасположенности к розацеа [11]. Среди носителей генов HLA-DRB1*03:01, HLA-DQB1*02:01 и HLA-DQA1*05:01 заболевание встречается чаще. BTNL2 относится к семейству B7 костимуляторных рецепторов и похож по структуре на рецепторы проаграммируемой гибели, регулирующие активацию Т-клеток [12]. Известно, что ряд SNP в гене BTNL2 ассоциированы с воспалением сосудистой оболочки глаза (увеит) [13], что напоминает признаки ОР. SNP в гене BTNL2 также ассоциирован с псориазом [14]. Еще одна ассоциация SNP, общая для розацеа, болезни Крона, неинфекционного увеита, рака желудка, болезней ЖКТ и офтальмологической патологии [15–17], идентифицирована в гене нуклеотид-связывающего олигомеризирующегося домена 2 (NOD2) [15–17]. Белок NOD2 является внутриклеточным рецептором, распознающим так называемые ассоциированные с патогенами паттерны (PAMP), а именно фрагмент бактериальной стенки

мурамил-дипептид, который вызывает каскад реакций клеток врожденного иммунитета. Все три приведенных идентифицированных генетических маркера розацеа связаны с функционированием врожденной системы иммунитета.

Одинокная замена rs3733631 в гене, кодирующем тахикининовый рецептор 3 (TACR3), также ассоциированная с розацеа, является единственным генетическим маркером, связанным с нейрорегуляцией кожи. Тахикинин также известен как нейрокин В, а TACR3 называют нейрокининовым рецептором 3, экспрессированным на клетках нервной системы, в матке, плаценте и части вен [18]. Отметим, что ген TACR3 расположен в непосредственной близости к гену TLR2, который также относится к рецепторам клеток врожденной системы иммунитета, распознающим PAMP. Возможно, что данный полиморфизм также влияет на экспрессию TLR2.

Генетические факторы предрасположенности к розацеа обуславливают доминирующую роль активации врожденной системы иммунитета в патогенезе розацеа.

Чаще всего дебют розацеа ассоциирован с действием физических факторов: ультрафиолетовое излучение, метеорологические условия, прием алкоголя или острой пищи, провоцирующие раздражение компоненты косметики, эмоциональный стресс или тяжелая физическая нагрузка [5]. Все эти факторы активируют ионные TRP-каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (transient receptor potential cation channels), экспрессированные на различных клетках, в большей степени на окончаниях нервных клеток. Ионные каналы опосредуют ощущения боли, температуры, различных вкусов, давления. Активация ионных каналов приводит к нейровоспалительным реакциям, которые являются нормальной транзиторной реакцией на экстремальные стимулы, а в случае розацеа запускают иммунный каскад. Активация TRP происходит постоянно при действии триггеров, однако запуск патологического процесса происходит в среднем возрасте, что, по-видимому, связано с накоплением иммунных изменений на фоне генетических факторов.

TRP-каналы млекопитающих состоят из 28 членов и могут быть сгруппированы в шесть основных семейств, из которых TRPA1, TRPM3, TRPM8, TRPV1 и TRPV4 экспрессируются на периферических нейронах, взаимодействующих с иммунной системой и основными периферическими органами, в том числе с кожей лица, и участвующих в регуляции воспалительных реакций [19]. TRP-положительные нервные волокна иннервируют гладкие мышцы кожи, потовых желез, кишечника, кровеносных сосудов и твердой мозговой оболочки. Экспрессия каналов TRPV2 и TRPV4 при розацеа повышена, что может быть следствием вовлеченности иммунных механизмов, поскольку генетической предрасположенности на уровне генов, кодирующих TRP, при розацеа выявлено не было.

Причины первичной активации врожденного иммунитета при розацеа также до конца не ясны. На коже персистирует большое количество микроорганизмов, которые потенциально могут провоцировать активацию иммунной системы, как это наблюдается при atopическом дерматите, акне и других заболеваниях кожи. Анализ микробиома кожи близнецов, один из которых имел диагноз розацеа, выявил основные микроорганизмы кожи: грамположительные бактерии класса фирмикутов (48%), грамотрицательные протеобактерии (39%), грамположительные актинобактерии (16%) при отсутствии достоверных различий [20]. Не было выявлено доминантной роли *Bacillus oleronius*, *Helicobacter pylori*, *Demodex folliculorum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Chlamydomphila pneumoniae* при розацеа [21]. Количество *D. folliculorum* на коже больных розацеа повышено, но прямой связи с патогенезом и тяжестью заболевания нет [21–23].

Исходя из приведенных данных, превентивная защита кожи лица и других открытых участков кожи от физических факторов, ограничение острой пищи, использование только сертифицированной косметики с антиоксидантным эффектом и не содержащей витаминов А и D значительно снижают риск развития заболевания у людей, имеющих в семейном анамнезе розацеа.

В научной литературе опубликовано достаточно большое количество исследований о роли иммунной системы в развитии розацеа. В норме все клетки барьерных тканей (кожа, слизистые оболочки, имеющие резидентные иммунные клетки) в ответ на распознавание PAMP секретируют антимикробные пептиды (АМП), к которым относятся кателицидин, α - и β -дефенсины, белки S100, рибонуклеазы. Выброс из внутриклеточного депо АМП является первой линией защиты барьерных тканей. АМП связываются с патогенами и формируют в них поры, что способствует гибели и фагоцитозу микроорганизмов. В ряде исследований было показано, что при розацеа отмечается повышенное количество антимикробного пептида кателицидина LL-37 (содержит 37 аминокислот и начинается с двух лейцинов) в коже лица [24, 25]. В коже также экспрессируются и другие АМП, однако мы нашли только одно исследование, в котором была проанализирована роль других АМП при розацеа. Авторы показали увеличение уровня нейтрофильного пептида HNP 1-3 и β -дефенсина 2 в слезной жидкости больных ОР [26]. Соответственно, кателицидин LL-37 является основным АМП, участвующим в патогенезе розацеа.

У человека белком-предшественником кателицидина является белок hCAP18 (human Cathelicidin Antimicrobial Peptide) с молекулярной массой 18 кДа. В результате протеолиза hCAP18 возникают мелкие пептиды, обладающие антимикробной активностью. При розацеа протеолиз hCAP18 приводит к появлению многочисленных пептидов, значительно отличающихся от нормального набора [27]. LL-37 связывается с клетками через специфические рецепторы,

что приводит к увеличению фагоцитарной активности клеток и продукции активных форм кислорода. Рецепторы АМП экспрессированы на клетках центральной и периферической нервной системы, макрофагах, тучных клетках, кератиноцитах, эндотелии сосудов.

Протеолиз hCAP18 осуществляют пептидазы калликреины [28]. При розацеа калликреины выявляются во всей толще эпидермиса, а не только в роговом слое, что может быть пусковым механизмом протеолиза LL-37 [27, 29, 30]. Активация калликреинов, протеолиз hCAP18 и продукция LL-37 кератиноцитами регулируются витаминами А и D [31]. Облучение лица УФ активирует синтез витамина D и запускает ассоциированную экспрессию LL-37.

В ряде исследований показано, что синтез кателицидинов зависит от наличия в коже тучных клеток, являющихся продуцентами LL-37 [32, 33]. Внутридермальная инъекция LL-37 мышам, не имеющим тучных клеток, не вызвала симптомов розацеа, в отличие от контроля [24]. Роль тучных клеток опосредована активацией на их поверхности экспрессии ионных TRP-каналов, каналов TLR2 и TLR4. В культуре тучных клеток *in vitro* добавление LL-37 стимулировало их экспрессию [33]. Показано, что LL-37 стимулирует рост сосудов, связываясь с рецепторами на эндотелиальных клетках [34]. Гистологические исследования показали наличие расширенных сосудов в верхнем слое дермы со скоплением инфильтратов лимфоцитов и макрофагов [3]. В норме повышение уровня LL-37 определяет дальнейший каскад событий, что зависит от концентрации LL-37 в коже. При регистрируемом при розацеа постоянном высоком уровне LL-37 запускается активация иммунной системы с вовлечением резидентных клеток врожденного иммунитета.

Первым признаком наиболее распространенного подтипа розацеа (ЭТПР) является транзиторная эритема, вызванная расширением капилляров кожи лица. Такая реакция на внешние факторы опосредуется излишней активацией ряда рецепторов на окончаниях нервных клеток, на клетках сосудов (эндотелиальных клетках), эпителия, иммунной системы. К ним относятся три типа рецепторов: 1) несколько членов семейства ионных рецепторов TRP; 2) мембранный Toll-подобный рецептор 2 (TLR2) и 3) его внутриклеточный аналог NOD (нуклеотид-связывающий олигомеризующийся домен) – подобный рецептор NALP3. TLR-рецепторы относятся к классу молекул, называемых PRR (pathogen recognition receptor) и способных прямо распознавать фрагменты различных патогенов (липопротеины, пептидогликаны, липополисахарид, метилированные участки ДНК и РНК бактерий и вирусов, зимозан грибов и др.). Связывание TLR со специфическими PAMP приводит к активации клеток, экспрессирующих данные TLR. Различные PRR экспрессируют клетки врожденной системы, кератиноциты, эндотелиальные и нервные клетки, фибробласты, меланоциты, то есть все клетки кожи.

На настоящий момент идентифицировано 13 TLR, распознающих различные PAMP. Все известные типы TLR экспрессируются в клетках кожи [34–35]. Однако из них значимую роль при розацеа играет только TLR2. Показана повышенная экспрессия TLR2 во всех слоях кожи при розацеа [27]. В работе Y. Sun и соавт. были получены данные по экспрессии генов для выявления дифференциально экспрессируемых генов между 19 пациентами с розацеа и 10 здоровыми донорами. С помощью анализа геной онтологии, Киотской энциклопедии генов и геномов и анализа обогащения набора генов были идентифицированы пять генов-кандидатов, ассоциированных с розацеа, которые включали TLR2 и ряд хемокинов (CCL5, CXCL9, CXCL10 и CXCL11) [36]. Повышенная экспрессия ряда других TLR также наблюдалась, но TLR2 признаны лидирующими. TLR2 активирует так называемый MyD88-сигнальный путь, приводящий к активации универсального фактора транскрипции NF- κ B и синтезу различных хемокинов и цитокинов, участвующих в иммунных реакциях.

Среди PRR часть рецепторов являются внутриклеточными. В патогенезе тяжелых форм розацеа принимает участие белок NLRP3 (Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing 3), также известный как криопирин, который относится к таким внутриклеточным рецепторам. Криопирин является основным компонентом NLRP3-инфламмосом. При ответе на значительный сигнал PAMP в макрофагах и тучных клетках формируются белковые комплексы, называемые инфламмосомами, состоящие из лейциновых повторов (LRR), NLRP3, CARD (Caspase recruitment domain) домена и прокаспазы 1. Формирование и активация инфламмосомы приводят к гибели клетки, в которой появилась инфламмосома, по механизму некроза (пироптоза). Формирование папул и пустул является результатом гибели клеток, содержащих активированные инфламмосомы. Для активации инфламмосом требуется сигнал через TLR, приводящий к запуску сигнального каскада MyD88, активации ядерного фактора NF- κ B, экспрессии генов, синтезу NLRP3 и проинтерлейкинов (ИЛ) 1 β и 18, активации прокаспазы 1, протеолизу проИЛ-1 β и ИЛ-18, секреции ИЛ-1 β и ИЛ-18, что в результате приводит к пироптозу самой клетки со всем ее содержимым [37]. Инфламмосомы могут собираться в макрофагах, нейтрофилах и тучных клетках, что особенно важно для патогенеза розацеа [38–40].

Гистологический анализ при розацеа показал наличие инфильтратов вокруг сосудов, представленных лимфоцитами и макрофагами; в меньшей степени многоядерными гигантскими клетками, плазматическими клетками и нейтрофилами; в случае микроабсцессов в состав инфильтратов входит много нейтрофилов [41, 42]. Скопление инфильтратов приводит к возникновению папул, которые по большей части стерильные. Пустулы, по-видимому, формируются в местах пироптоза клеток, что активирует макрофаги, и не содержат некротического материала. Папулы

и пустулы формируются вне волосяных фолликулов, имеющих нормальную структуру [43].

Тяжелые формы ЭТПР, ПППР и их сочетания связаны с увеличением количества вовлеченных клеток, повышением уровня сигнальных молекул. Так, в патогенез тяжелых форм розацеа вовлекаются хемокины CCL5, CXCL9, CXCL10 и CXCL11, матриксные металлопротеиназы (MMP) 1, 12, 10, 3, 9 и их ингибиторы, цитокины врожденного и адаптивного иммунитета [36, 44, 45].

ФППР является относительно редким (10–14% от всех форм) подтипом [5]. Чаще всего формируется ринофима в области носа. ФППР развивается у людей старшего возраста (60–80 лет), чаще у мужчин (80–97% случаев) [46]. ФППР также может наблюдаться в области подбородка, лба, уха, глаз [47]. T. Jansen и G. Plewig описали четыре гистологических варианта ринофимы: фиброзная, glandularная, фиброангиоматозная и актиническая формы [48], различающиеся степенью фиброза, накоплением кожного сала, наличием пустул и др. В сале фимы отмечают присутствие клещей *D. folliculorum*, *Propionibacterium acnes* и дрожжеподобных микроорганизмов [48]. Особенностью ФППР является повышение экспрессии трансформирующего ростового фактора бета, стимулирующего фиброз ткани [49–51]. Гипертрофические рубцы возникают в результате хронического воспаления на уровне дермы, в котором принимают участие ИЛ-1 α , - β , -6, -8, -10, ФНО, TGF- β и PDGF [52, 53]. Преимущественное формирование ФПП у мужчин позволяет предположить участие половых гормонов в патогенезе данного фенотипа. В ранней работе J.V. Schmidt и соавт. было проведено исследование уровня рецепторов к эстрогену и андрогенам в группе больных ФПП. В целом уровень экспрессии рецепторов находился в норме, однако гистологическое исследование показало, что половые гормоны могут принимать участие в патогенезе розацеа [54]. При этом можно предположить, что высокая частота ФПП у мужчин может быть связана с различиями в старении иммунной системы у мужчин и женщин и частоте коморбидных заболеваний.

Показано, что как молодые, так и пожилые женщины демонстрируют повышенные концентрации воспалительных белков ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- α по сравнению с мужчинами [55, 56]. Тестостерон оказывает иммуносупрессивное действие на выработку воспалительных цитокинов, и его снижение с возрастом связано с увеличением растворимого рецептора к ИЛ-6 в сыворотке крови мужчин [57]. Женщины пожилого возраста лучше отвечают на вакцинацию, что также означает более высокий функциональный уровень иммунной системы у женщин [58]. Однако в целом с возрастом функциональная активность иммунной системы снижается за счет увеличения продукции иммуносупрессивных факторов, например ИЛ-10 и кортизола. Соответственно, различие в уровне воспалительных цитокинов определяет фенотип розацеа: при снижении воспалительных механизмов при ФПП у мужчин процесс направлен в сторону

медленно протекающего фиброза, а у женщин затухает после 50 лет за счет супрессивной регуляции воспаления.

С другой стороны, известна ассоциация розацеа с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При анализе 33 553 пациентов с розацеа и 67 106 доноров из Национальной базы данных Тайваня показана ассоциация розацеа с дислипидемией, ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. При этом пациенты мужского пола с розацеа имели более высокий риск развития всех сопутствующих заболеваний, чем пациенты женского пола с розацеа [59]. Соответственно, у мужчин фиматозный процесс может поддерживаться за счет факторов, ассоциированных с активацией атеросклеротического воспаления [60]. Эти две гипотезы являются альтернативными и требуют дальнейшего изучения.

Офтальмологические проявления наблюдаются у 30–50% больных с другими подтипами розацеа [5]. В моноформе ОР встречается значительно реже и может наблюдаться у детей. Наиболее частыми симптомами ОР являются блефарит, симптом сухого глаза, жжение, светобоязнь, ощущение инородного тела в глазах, телеангиэктазии на слизистой, халязион, ячмень. В патогенез ОР вовлечены мейбомиевые железы. Заболевание прогрессирует от умеренного блефарита к блефариту, ассоциированному с конъюнктивитом, затем могут присоединяться кератит, инфильтраты, васкуляризация, разрешаясь тяжелым склеритом и кератитом [61]. Поскольку обычный блефарит считается воспалением краев век, вызванным бактериальной

инфекцией, можно предположить, что при дебюте ОР без вовлечения кожи основным механизмом является воспалительная реакция, вызванная резидентными патогенами, например клещами рода *Demodex*. Повышенное количество клещей *Demodex* выявляют не только при ОР, но и при других офтальмологических заболеваниях [62–64]. По-видимому, при изолированной ОР первичной является стадия инфестации краев век клещом *Demodex* без нейровоспаления.

Обновленное руководство по лечению больных розацеа междисциплинарного общества, в состав которого входят представители Немецкого дерматологического общества, Профессиональной ассоциации немецких дерматологов, Общества офтальмологического общества, Общества дермофармации, Швейцарского общества дерматологии и венерологии, компании German Rosacea Aid, рекомендует избегать триггерных факторов и применять местно метронидазол, азелаиновую кислоту или ивермектин. Для симптоматического лечения стойкой центрофациальной эритемы можно также использовать местные сосудосуживающие средства бримонидин или оксиметазолин. Системная терапия рекомендуется при резистентных к терапии и тяжелых формах розацеа. Препаратом выбора является доксициклин в низких дозах. В качестве альтернативы можно рекомендовать низкие дозы изотретиноина. ОР следует лечить с соблюдением гигиены края век. Для местного лечения рекомендуются глазные капли с циклоспорином, азитромицином, ивермектином или метронидазолом [5]. ●

Литература

1. Lee J.B., Moon J., Moon K.R., et al. Epidemiological and clinical features of rosacea in Korea: a multicenter cross-sectional study. *J. Dermatol.* 2018; 45 (5): 546–553.
2. Tan J., Schöfer H., Araviiskaia E., et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia – the RISE study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30 (3): 428–434.
3. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Софинская Г.В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. *Физиотерапевт.* 2018; 4: 23–33.
4. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение. Под ред. Л.С. Кругловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
5. Clanner-Engelshofen B.M., Bernhard D., Dargatz S., et al. S2k guideline: Rosacea. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2022; 20 (8): 1147–1165.
6. Alexis A.F., Callender V.D., Baldwin H.E., et al. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: review and clinical practice experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (6): 1722–1729.e7.
7. Gether L., Overgaard L.K., Egeberg A., Thyssen J.P. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179 (2): 282–289.
8. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян М.А. Генетические маркеры розацеа. *Вестник новых медицинских технологий.* 2018; 25 (4): 137–145.
9. Yazici A.C., Tamer L., Ikizoglu G., et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2006; 22: 208–210.
10. Srivastava D.S.L., Jain V.K., Verma P., Yadav J.P. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and T1 genes and susceptibility to psoriasis disease: a study from North India. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2018; 84 (1): 39–44.
11. Chang A.L.S., Raber I., Xu J., et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135 (6): 1548–1555.
12. Rhodes D.A., Reith W., Trowsdale J. Regulation of immunity by butyrophilins. *Annu. Rev. Immunol.* 2016; 34: 151–172.
13. Chaperon M., Pacheco Y., Maucort-Boulch D., et al. BTNL2 gene polymorphism and sarcoid uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2019; 103 (12): 1690–1694.

14. Guo H., Huang Y., Wu J., et al. Correlation analysis of the HLA-DPB1*05:01 and BTNL2 genes within the histocompatibility complex region with a clinical phenotype of psoriasis vulgaris in the Chinese Han population. *J. Gene Med.* 2017; 19 (9–10).
15. Tolentino Y.F., Elia P.P., Fogaça H.S., et al. Common NOD2/CARD15 and TLR4 polymorphisms are associated with Crohn's disease phenotypes in southeastern Brazilians. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61 (9): 2636–2647.
16. Marrani E., Cimaz R., Lucherini O.M., et al. The common NOD2/CARD15 variant P268S in patients with non-infectious uveitis: a cohort study. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2015; 13 (1): 38.
17. Angeletti S., Galluzzo S., Santini D., et al. NOD2/CARD15 polymorphisms impair innate immunity and increase susceptibility to gastric cancer in an Italian population. *Hum. Immunol.* 2009; 70 (9): 729–732.
18. Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): 1562.
19. Silverman H.A., Chen A., Kravatz N.L., et al. Involvement of neural transient receptor potential channels in peripheral inflammation. *Front. Immunol.* 2020; 11: 590261.
20. Zaidi A.K., Spaunhurst K., Sprockett D., et al. Characterization of the facial microbiome in twins discordant for rosacea. *Exp. Dermatol.* 2018; 27 (3): 295–298.
21. Holmes A.D., Spoenclin J., Chien A.L., et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (1): 156–166.
22. Chen W., Plewig G. Are Demodex mites principal, conspirator, accomplice, witness or bystander in the cause of rosacea? *Am. J. Clin. Dermatol.* 2015; 16 (2): 67–72.
23. Murillo N., Aubert J., Raoult D. Microbiota of Demodex mites from rosacea patients and controls. *Microb. Pathog.* 2014; 71–72: 37–40.
24. Muto Y., Wang Z., Vanderberghe M., et al. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134 (11): 2728–2736.
25. Salzer S., Kresse S., Hirai Y., et al. Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation: possible implications for rosacea. *J. Dermatol. Sci.* 2014; 76 (3): 173–179.
26. Gökçınar N.B., Karabulut A.A., Onaran Z., et al. Elevated tear human neutrophil peptides 1-3, human beta defensin-2 levels and conjunctival cathelicidin ll-37 gene expression in ocular rosacea. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2019; 27 (7): 1174–1183.
27. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T., et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131 (3): 688–697.
28. Pinheiro da Silva F., Machado M.C.C. Antimicrobial peptides: clinical relevance and therapeutic implications. *Peptides.* 2012; 36 (2): 308–314.
29. Yamasaki K., Gallo R.L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15 (1): 12–15.
30. Meyer-Hoffert U., Schröder J.M. Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15 (1): 16–23.
31. Peric M., Lehmann B., Vashina G., et al. UV-B-triggered induction of vitamin D3 metabolism differentially affects antimicrobial peptide expression in keratinocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (3): 746–749.
32. Sulk M., Seeliger S., Aubert J., et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (4): 1253–1262.
33. Mascarenhas N.L., Wang Z., Chang Y.L., Di Nardo A. TRPV4 mediates mast cell activation in cathelicidin-induced rosacea inflammation. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137 (4): 972–975.
34. Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C., et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (11): 1665–1672.
35. Going K.V. Toll-like receptors in skin inflammation and inflammatory diseases. *EXCLI J.* 2021; 20: 52–79.
36. Sun Y., Chen L.H., Lu Y.S., et al. Identification of novel candidate genes in rosacea by bioinformatic methods. *Cytokine.* 2021; 141: 155444.
37. Bonnekoh H., Scheffel J., Kambe N., Krause K. The role of mast cells in autoinflammation. *Immunol. Rev.* 2018; 282 (1): 265–275.
38. Harden J.L., Shih Y.H., Xu J., et al. Paired transcriptomic and proteomic analysis implicates IL-1 β in the pathogenesis of papulopustular rosacea explants. *J. Invest. Dermatol.* 2021; 141 (4): 800–809.
39. Yoon S.H., Hwang I., Lee E., et al. Antimicrobial peptide LL-37 drives rosacea-like skin inflammation in an NLRP3-dependent manner. *J. Invest. Dermatol.* 2021; 141 (12): 2885–2894.e5.
40. Holmes A.D., Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp. Dermatol.* 2017; 26 (8): 659–667.
41. Chougule A., Chatterjee D., Yadav R., et al. Granulomatous rosacea versus lupus miliaris disseminatus faciei-2 faces of facial granulomatous disorder: a clinicohistological and molecular study. *Am. J. Dermatopathol.* 2018; 40 (11): 819–823.
42. Forton F.M.N., De Maertelaer V. Papulopustular rosacea and rosacea-like demodicosis: two phenotypes of the same disease? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (6): 1011–1016.
43. Ramelet A.A., Perroulaz G. Rosacea: histopathologic study of 75 cases. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1988; 115 (8): 801–806.
44. Suhng E., Kim B.H., Choi Y.W., et al. Increased expression of IL-33 in rosacea skin and UVB-irradiated and LL-37-treated HaCaT cells. *Exp. Dermatol.* 2018; 27 (9): 1023–1029.

45. Schwab V.D., Sulk M., Seeliger S., et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15 (1): 53–62.
46. De Macedo A.C., Sakai F.D., De Vasconcelos R.C., Duarte A.A. Gnatophyma: a rare form of rosacea. *Ann. Bras. Dermatol.* 2012; 87 (6): 903–905.
47. Chauhan R., Loewenstein S.N., Hassanein A.H. Rhinophyma: prevalence, severity, impact and management. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2020; 13: 537–551.
48. Jansen T., Plewig G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast. Surg.* 1998; 14 (4): 241–253.
49. Dolivo D.M., Larson S.A., Dominko T. Crosstalk between mitogen-activated protein kinase inhibitors and transforming growth factor- β signaling results in variable activation of human dermal fibroblasts. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 43 (1): 325–335.
50. Payne W.G., Wang X., Walusimbi M., et al. Further evidence for the role of fibrosis in the pathobiology of rhinophyma. *Ann. Plast. Surg.* 2002; 48 (6): 641–645.
51. Pedroza M., To S., Assassi S., et al. Role of STAT3 in skin fibrosis and transforming growth factor beta signalling. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57 (10): 1838–1850.
52. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (3): 606.
53. Moon J., Yoon J.Y., Yang J.H., et al. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibers and collagen fibers based on TGF- β 1 signaling. *Br. J. Dermatol.* 2019; 181 (6): 1226–1237.
54. Schmidt J.B., Raff M., Spona J. Do sexual steroids contribute to the pathomechanism of rosacea? A study of estrogen and androgen receptors in acne rosacea. *Acta Derm. Venereol.* 1983; 63 (1): 64–66.
55. Furman D., Hejblum B.P., Simon N., et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (2): 869–874.
56. Cook I.F. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine.* 2008; 26 (29–30): 3551–3555.
57. Maggio M., Basaria S., Ble A., et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (1): 345–347.
58. Gubbels Bupp M.R., Potluri T., Fink A.L., Klein S.L. The confluence of sex hormones and aging on immunity. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1269.
59. Hua T.C., Chung P.I., Chen Y.J., et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: a nationwide case-control study from Taiwan. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73 (2): 249–254.
60. Егорова О.А., Агафонова Е.В., Круглова Л.С. Коморбидность при розацеа. *Госпитальная медицина: наука и практика.* 2018; 1 (1): 23–28.
61. Gallo R.L., Granstein R.D., Kang S., et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (1): 148–155.
62. Fromstein S.R., Harthan J.S., Patel J., Opitz D.L. Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin. Optom. (Auckl)*. 2018; 10: 57–63.
63. Türkmen D., Türkoğlu G. Demodex infestation in patients with rosacea. *Türkiye Parazitol. Derg.* 2019; 43 (4): 194–197.
64. Rodrigues-Braz D., Zhao M., Yesilirmak N., et al. Cutaneous and ocular rosacea: common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol. Vis.* 2021; 27: 323–353.

New Aspects of Rosacea Pathogenesis

Yu.I. Matushevskaya, PhD

Luberetskiy dermatovenerologic dispensary, Moscow region

Contact person: Yuliya I. Matushevskaya, yuliya-matushevskaya@yandex.ru

The clinical picture of rosacea is represented by 4 phenotypes – erythematous-telangiectatic, papulopustular, phymatous and ophthalmic rosacea, with various clinical manifestations, which suggests the involvement of several mechanisms. The relationship between clinical forms and mechanisms of pathogenesis is still not fully understood. This review attempts to classify different forms of rosacea depending on the involvement of different mechanisms. With a high probability, two possible debuts of rosacea can be assumed. Rosacea is triggered by physical factors that activate ion channel potential receptors on the axons of nerve cells, followed by activation of innate immunity against the background of a genetic predisposition. Ophthalmic rosacea may occur as the first symptom without skin involvement. In this case, the most likely mechanism for triggering the disease is the activation of innate immune cells in response to altered skin flora, such as Demodex folliculorum mites. The review discusses alternative hypotheses explaining the pathogenesis of rosacea. In conclusion, current data on the treatment of rosacea are presented.

Key words: rosacea, pathogenesis, genetic predisposition, innate immunity



II КОНФЕРЕНЦИЯ
«Интегративная дерматовенерология
и косметология.
Новые стандарты взаимодействия»

16–17 декабря 2022

Москва, «Цифровое Деловое Пространство», ул. Покровка, 47



ПРИГЛАШАЕМ
К УЧАСТИЮ:

- дерматовенерологов
- косметологов
- трихологов
- терапевтов
- педиатров
- стоматологов
- хирургов
- онкологов
- акушеров-гинекологов
- урологов
- диетологов
- эндокринологов
- врачей других специальностей
- специалистов в области фармации
- психиатров и психотерапевтов
- неврологов



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
ПРОГРАММА

- Дерматовенерология и косметология на стыке дисциплин
- В фокусе: биологическая и таргетная терапия псориаза
- Регенеративная медицина
- Опухоли наружных локализаций
- Вирусная патология XXI века: особенности и пути преодоления
- Эстетическая стоматология, гинекология, урология, проктология, флебология и многое другое



ВЫСТАВКА

- Выставка ведущих компаний отрасли
- Интерактивные презентации от ведущих фармпроизводителей
- Новинки от производителей



ПОКАЗАТЕЛЬНЫЕ
МАСТЕР-КЛАССЫ
И СПЕЦИАЛЬНАЯ
ПРОГРАММА

- Инъекционные методы в косметологии
- Разборы клинических кейсов
- Обособленные сессии «вопрос – ответ»

УЧАСТИЕ В МЕРОПРИЯТИИ
БЕСПЛАТНОЕ!

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР:

Ассоциация «МДМА»
+7 (495) 174-70-07
intedeco@mdma.msk.ru





¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

⁴ Ростовский государственный медицинский университет

⁵ Научный центр психического здоровья, Москва

Зуд при акне: анализ актуальности проблемы

А.Н. Львов, д.м.н., проф.^{1,2}, А.В. Миченко, к.м.н.^{1,2}, А.А. Скандарян³, Е.Е. Сидоренко⁴, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.¹, Е.И. Воронова, к.м.н.^{3,5}, Д.В. Романов, д.м.н.^{3,5}

Адрес для переписки: Анна Валентиновна Миченко, amichenko@mail.ru

Для цитирования: Львов А.Н., Миченко А.В., Скандарян А.А. и др. Зуд при акне: анализ актуальности проблемы. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 60–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-60-66

Зуд – один из наиболее ярких и зачастую тяжелых субъективных симптомов в дерматологии, значительно снижающих качество жизни пациентов и влияющих на их психоэмоциональное состояние и комплаентность. Несмотря на то что зуд является типичным симптомом для большинства дерматозов, акне к таковым в классическом понимании не относится. В то же время угревая сыпь часто амплифицируется вследствие наличия эксфолиативного компонента. Природа таких самодеструкций может скрываться как в компульсивных и импульсивных аутоэксфолиациях, так и в расчесах предшествующих локальных элементов, вызывающих зуд. Причем вопрос о дерматогенном, психогенном или смешанном характере такого зуда остается открытым. Тем не менее эксфолиативное поведение у больных с акне – одна из главных причин, способствующих появлению рубцов. В этой связи изучение самого факта наличия зуда у пациентов с заболеванием кожи, традиционно не относящимся к зудящим дерматозам, направлено на повышение качества и эффективности комплексной терапии. В статье представлен обзор исследований, посвященных проблеме зуда у пациентов с акне, обсуждаются имеющиеся данные о потенциальной ассоциации с различными психическими и психосоматическими расстройствами. Рассматриваются потенциальные причины и механизмы развития зуда при акне.

Ключевые слова: акне, зуд, кожный зуд, стресс, депрессия, тревога

Для термина «зуд» существует большое количество определений и подходов к его оценке. Согласно одной из наиболее распространенных и простых дефиниций, «зуд – это неприятное ощущение, вызывающее желание расчесывать кожу» [1].

Особого внимания заслуживает более современное определение, согласно которому зуд представляет собой сложное сенсорное явление, включающее в себя дискриминативные, когнитивные,

мотивационные и эмоциональные компоненты [2]. Важность аффективной составляющей зуда подробно рассмотрена в исследовании [3]. Высокий уровень стресса, тревоги, депрессии, а также суицидальные мысли способствуют возникновению таких состояний, при которых пациенты могут испытывать хронический зуд. Кроме того, психологические и эмоциональные факторы могут модулировать восприятие зуда и влиять на результаты лечения.

Следует отметить, что зуд – это не разновидность боли. Хотя зуд и боль иногда связаны друг с другом и оба этих явления могут быть ассоциированы с другими симптомами, эти ощущения представляют собой разные феномены. Подтверждением этому выступает тот факт, что в коже обнаружены рецепторы избирательного восприятия зуда (прурицепторы) и идентифицированы специфические проводящие пути зуда от кожи к головному мозгу [4]. Наряду с косметическим дефектом зуд – одна из основных субъективных жалоб в дерматологии. Речь идет о широко распространенном дерматологическом симптоме, который может возникать как при кожной сыпи, так и на внешне неизменной коже [5]. Частота зуда сильно варьирует в зависимости от конкретного дерматоза. При некоторых заболеваниях кожи зуд встречается очень часто (атопический дерматит, экзема, пруриго, крапивница, красный плоский лишай, реже – псориаз и др.). Например, при атопическом дерматите зуд является инвариантным симптомом, частота которого достигает практически 100% [6]. Для других дерматозов зуд также характерен, однако его частота несколько ниже (до 94,5% при крапивнице [7], около 85% при экземе, из которых

50% респондентов отмечали частый зуд и 35% – эпизодический [8], до 80% при псориазе [9]). В исследовании, проведенном в Германии, было продемонстрировано, что частота зуда у пациентов при любых дерматозах в среднем составляет 57% [5]. Для некоторых кожных заболеваний, напротив, наличие зуда считается нехарактерным. К таким состояниям относятся, например, витилиго, алопеция, акне и другие (в типичных случаях) «незудящие» дерматозы.

Оценивая в настоящем обзоре феномен зуда при акне, следует учитывать, что это очень часто встречающееся заболевание, особенно распространенное среди подростков и молодых людей (в возрасте до 25 лет). Почти 85% людей в этой группе страдают акне той или иной степени выраженности. С возрастом частота акне уменьшается: акне страдают 8% взрослых в возрасте 25–34 лет и лишь 3% в возрасте 35–44 лет [10–11].

Акне может существовать в течение многих лет и оказывать негативное влияние на многие аспекты жизни. У большинства пациентов угревая сыпь локализована на лице, поэтому это заболевание представляет собой значимую косметическую и психологическую проблему, особенно для молодых людей.

Частота зуда и психических/психосоматических расстройств при акне, по данным литературы

| Параметр | Reich A., 2008 | Lim Y.L., 2008 | Dalgard E., 2013 | Rigopoulos D., 2007 |
|---|--|--|---|--|
| Объем выборки, n | 108 | 120 | 3775 | 347 |
| Изучаемая выборка | Подростки с угревой сыпью на лице | Амбулаторные пациенты, средний возраст – 22 года | Подростки, возраст – 18–19 лет | Старшеклассники, возраст – 13–18 лет |
| Методы исследования | Опросник по зуду, предложенный G. Yosipovitch, десятибалльная ВАШ, специально разработанная анкета по демографическим и клиническим данным | Устная пятибалльная шкала, десятибалльная ВАШ (в настоящий момент, наилучший показатель, наилучший укус для сравнения); Глобальная шкала оценки акне | Задан вопрос по зуду и вопрос по акне*. Наличие психических расстройств верифицировалось с помощью перечня симптомов Хопкинса (HSCL-10) | Специально разработанный и утвержденный опросник |
| Частота зуда при акне, % | 50 | 70 | 51,1 | 15,5 |
| Результаты | Интенсивность зуда по ВАШ – 3,1 ± 1,9 балла, а максимальная интенсивность зуда в любой момент в прошлом составляла 4,0 ± 2,5 балла. Однако, несмотря на относительно нетяжелые проявления зуда, 31,5% пациентов сообщили, что они использовали медикаментозное лечение для уменьшения зуда в связи с угревой сыпью | Зуд ежедневно у 37%, еженедельно у 25% пациентов, реже – у 38% больных. Средняя продолжительность зуда – 37,7 (± 43,6) месяца, средняя продолжительность акне – 63,1 (± 49,9) месяца. Не выявлено различий у пациентов с клинически воспалительными и невоспалительными акне | Связь между акне и зудом, контролируемая с учетом психических расстройств, пола, семейного дохода и этнической принадлежности, была статистически значимой (ОШ = 2,42 в целом, 2,41 у девушек, 2,44 у юношей) | 64,4% пациентов отметили, что наличие акне ухудшает их самооценку и снижает качество жизни |
| Частота (%) и характер выявленных психических или психосоматических расстройств | 24 – нарушения сна; 29,6 – депрессивное настроение; 1,8 – тревога; 5,6 – трудности с концентрацией внимания | 21 – влияние на сон; 55 – изменения настроения; 41 – трудности с концентрацией внимания; 24 – подавленность из-за зуда | 26 – не уточняется | 31,9 – психоэмоциональный стресс |

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОШ – отношение шансов.

* Вопрос в анкете по поводу акне звучал так: «Были ли у вас угри в течение предшествующей недели?» (два варианта ответа: «нет/небольшое количество угрей» либо «значительное количество угрей»). Вопрос о текущем зуде: «Испытывали ли вы кожный зуд в течение предшествующей недели?» (ответы: «нет зуда», «слабый зуд» либо «сильный зуд»).

Пациенты с угревой сыпью часто страдают от психосоматических нарушений с последующим снижением качества жизни [3, 12].

Распространенность зуда при акне и корреляция с психосоматическими расстройствами

Отмечено, что некоторые пациенты эксорируют или аутоэкстрагируют элементы угревой сыпи, что в ряде случаев может приводить к развитию эксорирированных акне. При этом, несмотря на то, что у пациентов с угрями могут наблюдаться расчесы, этот дерматоз обычно считается «незудящим». Однако, по некоторым литературным данным, часть пациентов, страдающих акне, все же может испытывать зуд [13–16].

Исследования зуда при акне немногочисленны, однако имеют определенное методологическое сходство: значительное внимание в этих работах уделено не только распространенности зуда, но и оценке корреляции зуда с психосоматическими расстройствами (таблица) [13–16].

Как видно из таблицы, в отдельных выборках авторов, изучавших распространенность зуда при акне, данная коморбидность встречалась довольно часто, причем показатель варьирует в широком диапазоне: от 15,5 до 70%. В представленных в таблице работах применяли несколько разные подходы, методы и дизайн исследований, использованы различные гипотезы относительно природы зуда при акне, чем, возможно, и обусловлен значительный разброс значений показателя частоты встречаемости зуда.

Сравнивая интенсивность зуда при акне с зудом, возникающим при других заболеваниях кожи, А. Reich и соавт. подтверждают, что этот симптом при акне гораздо менее серьезен, чем, например, при атопическом дерматите. Тем не менее в исследовании указывается на особую группу из примерно 10% пациентов, у которых наблюдается значительно более сильный зуд, а также различные психопатологические феномены. На основании того, что исследуемые пациенты отмечали у себя симптомы депрессии, тревогу или трудности с концентрацией внимания, вызванные зудом, более сильный зуд и более длительные эпизоды зуда, авторы высказали предположение, что зуд у пациентов с угревой сыпью (по аналогии с другими зудящими дерматозами) могут провоцировать стресс и психосоциальные проблемы. Также сделано предположение, что у некоторых участников исследования само появление высыпаний могло быть причиной психического дистресса, который в дальнейшем и мог вызывать/усиливать зуд. Важным моментом, на наш взгляд, является четкое указание на то, что пациенты с какими-либо психопатологическими феноменами испытывали более выраженный и длительный зуд. На основании данной гипотезы требуется уточнить, действительно ли участники, испытывающие зуд при акне, более подвержены психическому дистрессу, чем их сверстники, не испытывающие зуда. Для этого необходимы дополнительные исследования

с целью выяснения патогенетического механизма зуда при акне.

Y.L. Lim и соавт. также пришли к выводу, что дистресс, вызванный зудом, часто встречается у пациентов с акне. Более того, авторы указывают, что зуд является основным субъективным симптомом, сопровождающим акне, в их выборке. Кроме того, аналогично исследованию А. Reich и соавт. [13], авторы обращают внимание на психопатологические феномены у части пациентов и указывают, что зуд при акне серьезно влияет на трудоспособность. Также сделан акцент на нарушениях сна, трудностях с концентрацией внимания и признаках аффективного расстройства у части пациентов. Авторами также делается предположение, что возникновение зуда при акне, помимо «соматических» причин, может вызывать эмоциональный стресс [14].

При обобщении данных представленных в таблице исследований выявлено, что процент пациентов с зудом при акне в первых трех исследованиях был существенно выше, чем в последнем. Вероятно, это может быть связано в первую очередь с тем, что первые три исследования были целенаправленно сфокусированы на изучении именно феномена зуда при акне, в то время как в последнем исследовании это не было основной целью.

Как видно из приведенных выше немногочисленных, но заслуживающих внимания исследований, зуд при акне встречается достаточно часто и ассоциирован с тяжестью и прогнозом заболевания. На данный момент существуют разные гипотезы о механизмах возникновения такого зуда.

Механизмы развития зуда при акне

Среди наиболее частых предположений о природе зуда при угревой болезни высказывается гипотеза о коморбидности с другими патологическими состояниями. Среди них зуд у пациентов с уртикарным дермографизмом, зуд при так называемых солнечных акне [13]. Зуд также может быть осложнением терапии акне или следствием использования различных косметических средств от угрей. Этот симптом сопровождает как системную, так и топическую терапию акне и обычно появляется в течение двух – шести недель после начала эффективной терапии акне. У таких пациентов зуд исчезает в течение четырех недель, а его интенсивность варьирует от легкой до умеренной [17, 18]. Также отмечено, что некоторые пациенты с акне страдают атопическим дерматитом (рисунок). Риск развития угрей у пациентов с атопическим дерматитом почти в два раза выше, чем в популяции, и вполне вероятно, что у некоторых пациентов угри могут сопровождаться зудом из-за базисного атопического процесса [1]. Зуд может присутствовать при акне, сопровождающем хроническую почечную недостаточность («диализные угри») [19, 20], с формированием клинически значимых эксорирированных акне [21].

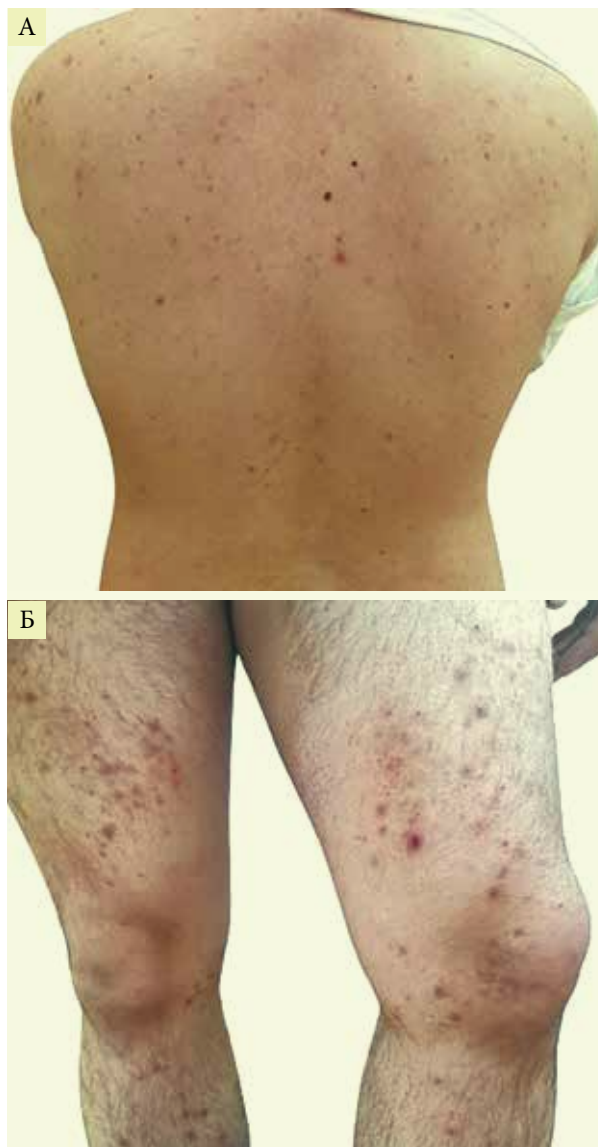
Важно также отметить, что зачастую фолликулит, обусловленный грибками рода *Malassezia*, вызывает сильный зуд и часто имитирует обыкновенные угри. Традиционные методы лечения акне, особенно антибиотики, увеличивают тяжесть течения такого фолликулита вследствие сложности его клинической диагностики [22–24]. У некоторых пациентов фолликулит, обусловленный *Malassezia*, может развиваться как следствие длительного лечения акне антибиотиками и часто воспринимается как «резистентные акне». Такие пациенты должны получать схемы лечения с учетом этих обоих состояний, однако следует избегать применения антибиотиков, поскольку они могут подавлять нормальную бактериальную флору и способствовать чрезмерному росту *Malassezia* spp. [24].

Следует еще раз подчеркнуть, что зуд может провоцироваться психическими расстройствами. Пациенты, у которых по результатам описанных выше исследований были выявлены психические расстройства, намного чаще ощущали зуд, расчесывали пораженные участки и, по некоторым данным, имели более тяжелую форму акне. В исследованиях, изучающих пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) и акне, показано, что такие пациенты чаще испытывают зуд и расчесывают пораженные участки более агрессивно, что может приводить к развитию экскориаций и рубцов [25–28].

Кроме ОКР, акне может сопровождаться и другими психическими расстройствами, при которых также можно наблюдать как более частые эпизоды зуда, так и в целом более частые эпизоды расчесывания пораженных участков, например депрессии различного генеза [1, 13, 15, 17, 29, 30]. Также было отмечено, что депрессии у пациентов с акне встречаются в два-три раза чаще, чем в общей популяции, и исход таких депрессий чреват увеличенным риском суицида [31, 32]. Среди других психических заболеваний можно также выделить дисморфофобию [30] и тревожные расстройства [1, 13, 33–35].

Установлено, что зуд и тревога являются двумя взаимосвязанными факторами [3]. При этом не только зуд потенцирует развитие тревоги, но и сама тревога также потенцирует зуд, приводя к патологическому циклу «зуд – тревога», и зачастую пациенты попадают в порочный круг, поскольку зуд влияет на тревогу, а сама тревога может усиливать или же изначально провоцировать зуд.

Механизмы цикла «зуд – тревога» продолжают исследоваться. Физиологические реакции на стресс в значительной степени контролируются вегетативной нервной системой (ВНС) и осью «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (ГГН), поэтому можно предположить, что зуд вызывает изменения в этих системах. Есть сообщения о нарушениях функций осей ВНС и ГГН у пациентов с некоторыми хроническими зудящими состояниями, но они неоднозначны. Интересно, что больные atopическим дерматитом обнаружили ригидный тонус блуждающего нерва в ответ



*Пациент 17 лет с угревой болезнью на коже спины:
А – единичные пустулы, комедоны, множественные воспалительные папулы, поствоспалительные пятна;
Б – зудящие высыпания пруригинозного atopического дерматита, существующего с двухлетнего возраста, с периодическим зудом различных участков кожи*

на экспериментально вызванный гистамином зуд и расчесывания [3].

Пациенты с atopическим дерматитом при исходно нормальном уровне кортизола отличались пониженной секрецией кортизола в ответ на психосоциальный стресс. Высокие уровни воздействия ежедневных стрессоров также приводили к более низкой секреции кортизола у пациентов с псориазом, что также указывает на притупленную реакцию оси ГГН на стресс.

Цикл «зуд – тревога», по-видимому, характерен для зуда всех типов: дерматологического или системного происхождения, гистаминергической или неги-

стаминергической передачи, а также для пациентов с хроническим зудом или здоровых людей без зуда. Следовательно, есть вероятность, что ключевым регулятором цикла «зуд – тревога» является головной мозг.

Нейровизуализация и исследования на животных являются доказательствами участия нескольких структур, связанных с тревогой, в возникновении зуда. Миндалевидное тело – это ключевая область мозга, отвечающая за формирование реакций страха и тревоги. На основании результатов изучения активации миндалевидного тела и гиппокампа можно предположить, что память о предыдущем опыте зуда может играть значительную роль в развитии тревоги, связанной с зудом. Вместе с миндалевидным телом передняя поясная кора и кора островка образуют «сеть страха», которая активна как во время приобретения, так и во время исчезновения условного рефлекса страха. Средняя часть поясной извилины генерирует сигналы боли, угрозы и негативного воздействия, модулируя тревогу с помощью передачи сигналов в миндалевидное тело и иницируя поведенческие реакции. В исследовании температурно-модулированного аллергического зуда у больных atopическим дерматитом усиление зуда было связано с активацией поясной извилины.

Уже давно существует теория, что психологический стресс может снизить порог восприятия зуда. Кроме того, хорошо известно о сенсбилизации нейронов сигнальных путей, передающих ощущение зуда в спинном мозге. Аналогичные изменения недавно были обнаружены в передней поясной коре крыс с хроническим зудом: при воздействии хронического зуда как хронического стрессора он вызвал сенсбилизацию связанных с тревогой областей мозга, что со временем приводило к усилению зуда и тревоги [3].

Помимо центральных механизмов, существенную роль в развитии зуда, в том числе при акне, играют периферические нейроиммунные взаимодействия в коже. Так, себоциты синтезируют ряд нейрогормонов и также имеют рецепторы к нейротрансмиттерам, секретлируемым нервными окончаниями и реализующим эффекторные воздействия в нейроиммуноэндокринной системе (вещество P, брадикинин, нейрокинин А и др.) [36–38]. Эти нейротрансмиттеры вызывают ряд провоспалительных эффектов в коже, а также провоцируют ощущение зуда. Кроме того, воспалительные процессы, сопровождающие угревую болезнь даже при минимальных клинических проявлениях, могут способствовать формированию ощущения зуда в коже посредством секреции пруритогенных цитокинов (интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α)) [39]. Присутствующие при угревой болезни *Propionibacterium acnes* также стимулируют выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α) [40]. В формировании зуда при акне очевидно значимую роль играют негистаминергические пути, в том числе опосредованные протеаз-активированными рецеп-

торами (PAR-2), экспрессирующимися кератиноцитами и клетками эндотелия, а также тучными клетками [41].

Методы коррекции зуда при акне

В завершение обсуждения проблемы зуда при акне необходимо кратко обозначить подходы к его лечению. Методы лечения, направленные на подавление активности протеазы или PAR2, по-видимому, воздействуют как на проявления угревой сыпи, так и на зуд. Тетрациклины изменяют эффект PAR2 и PAR2-опосредованной экспрессии ИЛ-8 кератиноцитами, что дает возможность рассматривать тетрациклины как потенциальные антипруритогенные средства при зуде, связанном с акне [15]. Также в некоторых случаях пероральный прием изотретиноина приводил не только к уменьшению выраженности акне, но и снижению выраженности зуда, особенно в случаях с акне на фоне диализа [1]. Тем не менее у некоторых пациентов с акне сам изотретиноин вызывал зуд в начале терапии (раннее ретиноидное обострение) [17]. В некоторых случаях, особенно когда зуд является осложнением терапии акне, высокую эффективность могут показать неседативные антигистаминные препараты [13] и эмоленты.

Несколько классов психотропных препаратов обладают, помимо своих основных свойств, еще и противозудным действием, в частности антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Кроме того, трициклические антидепрессанты, прежде всего amitриптилин, могут применяться для лечения зуда, поскольку обладают значительным антигистаминным эффектом. Бензодиазепины, обычно используемые при приступах острой тревоги, менее изучены в контексте зуда, но также могут оказывать положительный эффект, поскольку напрямую влияют на порочный цикл «зуд – тревога» [3]. В некоторых случаях целесообразно присоединение к терапии нейролептиков, например кветиапина или оланзапина [25, 36].

Заключение

Несмотря на то что зуд не является классическим симптомом акне, у отдельных пациентов он может возникать и встречается достаточно часто. Очевидно, что одно только наличие зуда уже утяжеляет клиническую картину акне: ухудшает прогноз, ведет к расчесыванию высыпаний, приводя к эксфолированным акне и формированию рубцов. Также в каждом из проанализированных исследований, где упоминается зуд при акне, отмечается наличие психопатологических феноменов. Часть из них могут быть первичными и существовать до манифестации акне или независимо от акне (по типу факторов предрасположенности), непосредственно способствуя возникновению зуда и расчесов после дебюта угревой болезни. Часть же психопатологических нарушений могут возникать на фоне и вследствие акне, особенно



у подростков, для которых данное заболевание является серьезной косметической и психосоциальной проблемой. Необходимы дальнейшие исследования для установления конкретных психопатологических особенностей и механизмов зуда у таких пациентов, поскольку тема зуда при акне является в принципе малоизученной, а в имеющихся работах по данной проблеме психопатологии уделяется незаслуженно малое внимание.

Кроме того, зуд также является часто упоминаемым осложнением лечения акне. Поскольку этот симптом может привести к несоблюдению режима терапии и в отдельных случаях к прекращению лечения, что неизбежно приведет к ухудшению прогноза заболевания, важно знать, как облегчить состояние таких пациентов.

Природа зуда при угревой болезни пока до конца не ясна, однако существуют различные гипотезы, которые можно свести к двум основным: 1) зуд в очагах угревой сыпи является специфическим симптомом угревой болезни; 2) пациент, наряду с акне, одновременно страдает другими заболеваниями (как кожными, так и психическими).

На данный момент существует мало исследований, в которых подробно рассмотрены вопросы терапии зуда при акне, в связи с чем важно отметить необходимость подобных публикаций для составления четких рекомендаций по терапии данного состояния. ●

Информация о финансовой поддержке

Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Reich A., Szepietowski J.C. Acne and itch: direct relationship or comorbidity? *Exp. Rev. Dermatol.* 2007; 2: 735–739.
2. Matteredne U., Apfelbacher C., Vogelgsang L., et al. Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm. Venereol.* 2013; 93 (5): 532–537.
3. Sanders K.M., Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018; 87: 17–26.
4. Misery L., Dutray S., Chastaing M., et al. Psychogenic itch. *Transl. Psychiatry.* 2018; 8 (1): 52.
5. Weisshaar E., Apfelbacher C., Jäger G., et al. Pruritus as a leading symptom: clinical characteristics and quality of life in German and Ugandan patients. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155 (5): 957–964.
6. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р. К вопросу о дифференциальной диагностике и лечении зудящих дерматозов у детей раннего возраста. *Клиническая дерматология и венерология.* 2010; 8 (6): 83–89.
7. Wang X., Liu L.J., Li L.F., et al. Clinical features of urticaria: results from a hospital-based multicenter study in China. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 899857.
8. Meding B., Swanbeck G. Consequences of having hand eczema. *Contact Dermatitis.* 1990; 23 (1): 6–14.
9. Szepietowski J.C., Reich A. Pruritus in psoriasis: an update. *Eur. J. Pain.* 2016; 20 (1): 41–46.
10. Bergfeld W.F. The evaluation and management of acne: economic considerations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 32 (5): S52–S56.
11. Galobardes B., Smith G., Jeffreys M., McCarron P. Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152 (4): 824–825.
12. Круглова Л.С., Самушия М.А., Талыбова А.М. Психические расстройства, социальная дезадаптация и качество жизни пациентов с акне и симптомами постакне. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (12): 4–10.
13. Reich A., Trybucka K., Tracinska A., et al. Acne itch: do acne patients suffer from itching? *Acta Dermato-Venereologica.* 2008; 88 (1): 38–42.
14. Lim Y., Chan Y., Yosipovitch G., Greaves M.W. Pruritus is a common and significant symptom of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008; 22 (11): 1332–1336.
15. Dalgard F., Halvorsen J.A., Kwatra S.G., Yosipovitch G. Acne severity and itch are associated: results from a Norwegian survey of 3775 adolescents. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169 (1): 215–216.
16. Rigopoulos D., Gregoriou S., Ifandi A., et al. Coping with acne: beliefs and perceptions in a sample of secondary school Greek pupils. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007; 21 (6): 806–810.
17. Yee K.C., Cunliffe W.J. Itching in acne – an unusual complication of therapy. *Dermatology.* 1994; 189 (2): 117–119.
18. Ioannides D., Rigopoulos D., Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial. *Br. J. Dermatol.* 2002; 147 (3): 523–527.
19. Lin J., Shih I., Yu C. Hemodialysis-related nodulocystic acne treated with isotretinoin. *Nephron.* 1999; 81 (2): 146–150.
20. Gan A., Therianou A. How safe and effective is prescribing oral isotretinoin to treat acne in patients on renal dialysis? A systematic review. *Clin. Exp. Dermatol.* 2022; 47 (1): 16–23.
21. Szepietowski J.C., Reich A., Pacan P. Psychodermatoses in haemodialysis patients. *Dermatology.* 2004; 209 (4): 344–345.
22. Kortüm A.-K., Meller S., Hengge U., et al. Pityrosporum folliculitis (Malassezia folliculitis). *Der. Hautarzt.* 2006; 57 (10): 908–909.
23. Prindaville B., Belazarian L., Levin N.A., Wiss K. Pityrosporum folliculitis: a retrospective review of 110 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (3): 511–514.
24. Ayers K., Sweeney S.M., Wiss K. Pityrosporum folliculitis: diagnosis and management in 6 female adolescents with acne vulgaris. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005; 159 (1): 64–67.

25. Gupta M.A., Gupta A.K. Olanzapine may be an effective adjunctive therapy in the management of acne excoriée: a case report. *J. Cutan. Med. Surg.* 2001; 5 (1): 25–27.
26. Koo J.Y.M., Smith L.L. Psychologic aspects of acne. *Pediatr. Dermatol.* 1991; 8 (3): 185–188.
27. Fornaro M. Obsessive-compulsive disorder with bipolar diathesis following isotretinoin therapy remitting upon treatment with olanzapine and fluvoxamine. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2010; 6: 719–722.
28. Yesilova Y., Bez Y., Ari M., et al. Effects of isotretinoin on obsessive compulsive symptoms, depression, and anxiety in patients with acne vulgaris. *J. Dermatol. Treat.* 2012; 23 (4): 268–271.
29. Gupta M.A., Gupta A.K. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1998; 139 (5): 846–850.
30. Ong K.M., Sun M.D., Rieder E.A. Behavioral modification for acne excoriée and skin picking. In: *Essential Psychiatry for the Aesthetic Practitioners*. 2021. P. 216–222.
31. Uhlenhake E., Yentzer B.A., Feldman S.R. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J. Cosmet. Dermatol.* 2010; 9 (1): 59–63.
32. Hull P.R., D'Arcy C. Acne, depression, and suicide. *Dermatol. Clin.* 2005; 23 (4): 665–674.
33. Purvis D., Robinson E., Merry S., Watson P. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J. Paediatr. Child Health.* 2006; 42 (12): 793–796.
34. Niemeier V., Kupfer J., Gieler U. Acne vulgaris – psychosomatic aspects. *JDDG.* 2006; 4 (12): 1027–1036.
35. Ahmed F., Husain A., Begum M., et al. Psychiatric morbidity among the patients with acne vulgaris in a tertiary care hospital. *Bangladesh J. Med. Sci.* 2019; 18 (4): 773–778.
36. Дороженко И.Ю., Романов Д.В., Матюшенко Е.Н. Опыт применения кетилепта (кветиапин) при терапии зуда в дерматологической практике. *Психические расстройства в общей медицине.* 2010; 1: 1–7.
37. Zouboulis C.C. Acne and sebaceous gland function. *Clin. Dermatol.* 2004; 22 (5): 360–366.
38. Zouboulis C.C., Picardo M., Ju Q., et al. Beyond acne: current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2016; 17 (3): 319–334.
39. Verhoeven E.W., de Klerk S., Kraaimaat F.W., et al. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review. *Acta Derm. Venereol.* 2008; 88 (3): 211–218.
40. Lee W.J., Jung H.D., Chi S.G., et al. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 2010; 302 (6): 429–433.
41. Lee S.E., Kim J.M., Jeong S.K., et al. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Arch. Dermatol. Res.* 2010; 302 (10): 745–756.
42. Steinhoff M., Neisius U., Ikoma A., et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J. Neurosci.* 2003; 23 (15): 6176–6180.

Itch in Acne: Review of the Problem

A.N. Lvov, PhD, Prof.^{1,2}, A.V. Michenko, PhD^{1,2}, A.A. Skandaryan³, E.E. Sidorenko⁴, L.S. Kruglova, PhD, Prof.¹, E.I. Voronova, PhD^{3,5}, D.V. Romanov, PhD^{3,5}

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

² Lomonosov Moscow State University

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁴ Rostov State Medical University

⁵ Mental Health Center, Moscow

Contact person: Anna V. Michenko, amichenko@mail.ru

Itch is one of the most prominent and often severe subjective symptoms in dermatology, significantly reducing the quality of life in patients, affecting their psycho-emotional state and compliance. Despite the fact that itch is a typical symptom for most dermatoses, acne is not one of those in the classical sense. At the same time, acne is often amplified by the excoriative component. Such self-destructions can develop both through compulsive and impulsive mechanism of auto-excoriations, and scratching of pre-existing locally “itchy” elements. Moreover, the problem of the dermatogenic, psychogenic or mixed nature of such pruritus remains unsolved. Nevertheless, excoriative behavior in patients with acne is one of the main causes of scars. In this regard, the study of itch in patients with skin diseases that are not traditionally referred to as pruritic dermatoses is aimed at improving the quality and effectiveness of complex therapy. The article provides an overview of studies on the problem of pruritus in patients with acne, discusses the available data on a potential association with various mental and psychosomatic disorders. Potential causes and mechanisms of development of itching in acne are considered.

Key words: acne, itch, pruritus, stress, depression, anxiety

РЕКОНСТРУКЦИЯ ФОРМЫ УПРАВЛЕНИЕ ВРЕМЕНЕМ

 29 ноября – 01 декабря 2022

 Центр Международной
Торговли, Москва

XI Национальный конгресс
с международным участием
имени Н.О. Миланова

ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ,
ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
И КОСМЕТОЛОГИЯ

16+ Реклама

Участие в мероприятии
БЕСПЛАТНОЕ!



Конгресс-оператор:

Ассоциация «Междисциплинарный Медицинский Альянс»

Телефоны: +7 (495) 174-70-07

Электронная почта: plastsur@mdma.msk.ru



Поствоспалительная гиперпигментация у пациентов с акне

Н.В. Грязева, к.м.н., А.В. Тамразова

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Грязева, tynrik@yandex.ru

Для цитирования: Грязева Н.В., Тамразова А.В. Поствоспалительная гиперпигментация у пациентов с акне. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 68–73.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-68-73

Поствоспалительная гиперпигментация (ПВГ) – это процесс избыточного высвобождения меланина в ответ на повреждение кожного покрова в результате воспаления. Вульгарные угри, травматизация элементов, агрессивные методы терапии, а также локализация элементов на подверженных УФ-излучению зонах являются наиболее частыми причинами образования ПВГ. Многим пациентам гиперпигментация доставляет больший дискомфорт, чем первоначальное заболевание, а коррекция этого осложнения является продолжительной и не всегда эффективной. В данной статье приводятся данные об этиологии и патогенезе ПВГ, современных методах терапии и профилактики.

Ключевые слова: *поствоспалительная гиперпигментация, вульгарные угри, азелаиновая кислота, лазеры, фотозащитные средства*

Введение

Вульгарные угри – это хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее вследствие повышения уровня андрогенов, гиперпролиферации кератиноцитов, повышения продукции себума, бактериальной колонизации *Cutibacterium acne* и воспаления [1]. Акне поражает до 85% молодых людей, а также сохраняется во взрослом возрасте у 12–14% пациентов и сопровождается выраженным нарушением качества жизни: снижением самооценки, депрессией, беспокойством, чувством социальной изоляции, снижением работоспособности [2, 3]. Частым осложнением акне является поствоспалительная гиперпигментация (ПВГ), которая вызывает дополнительный психологический и социальный дистресс у пациентов [4].

ПВГ – это вызванное воспалением высвобождение меланина, которое появляется после повреждения кожи. Данное состояние чаще встречается у пациентов с фототипами кожи III/IV–VI по Фитцпатрику, с одинаковой частотой у мужчин и женщин [5]. Несмотря на то что у большинства пациентов ПВГ разрешается самостоятельно, данный процесс может занять от нескольких месяцев до нескольких лет, а терапия осложнения

проходит курсом от шести до 12 месяцев [6]. В исследовании, проведенном К. Darji и соавт., было обнаружено, что пациенты, у которых угри сочетались с ПВГ, имели более значительное снижение качества жизни по сравнению с пациентами, у которых были только угри [7]. Более того, первичное заболевание само по себе больше беспокоило пациентов с фототипами кожи I–III, в то время как у пациентов с более темной кожей большее волнение вызывало осложнение – ПВГ.

Патогенез ПВГ

Патогенез ПВГ до сих пор до конца не изучен. Арахидоновая кислота высвобождается в результате воспалительного процесса в эпидермисе и позже окисляется до простагландинов и лейкотриенов, которые, в свою очередь, повышают уровень иммунореактивной тирозиназы, стимулирующей меланоциты эпидермиса, что приводит к более высокому уровню синтеза меланина и дальнейшему переносу гранул в окружающие кератиноциты [8, 9].

Травматизация первичных элементов акне является наиболее частой причиной образования ПВГ [10]. Подобная связь между травмой и нарушением пигмен-

тации также прослеживается среди таких состояний, как фрикционный меланоз, пигментация сосково-ареолярного комплекса, пигментация после проведения дермабразии и лазерных процедур [11]. М. Kurita и соавт. продемонстрировали влияние циклического растяжения на экспрессию меланогенных паракринных цитокинов (ключевой цитокин ЕТ-1), происходящих из кератиноцитов и фибробластов [12]. Наиболее часто отмечается поражение кожи лба и щек, что может быть связано с тем, что данные участки больше подвержены солнечному излучению, которое также активно стимулирует меланоциты [13, 14]. Вследствие того что акне нередко сопровождается зудом и экзематозной сыпью, очень важно свести к минимуму практику травмирования поражений, а также объяснить необходимость использования фотозащиты путем расширенного консультирования пациентов с повышенным риском образования ПВГ [10, 14, 15]. Гиперпигментация также может быть вызвана и лекарственными препаратами [16]. Особый интерес для пациентов с акне представляет медикаментозная гиперпигментация, возникшая после приема препаратов тетрациклиновой группы, таких как доксициклин или миноциклин, которые в настоящий момент активно используются в терапии акне [16, 17].

Клиническая картина ПВГ

ПВГ проявляется пятнами с нечеткими границами, расположенными в местах предшествующего воспаления или травмы [18]. Наиболее часто высыпания локализуются в местах, подверженных воздействию ультрафиолетового излучения. Цвет пятен может варьировать от коричневого до серовато-синего, в зависимости от глубины залегания поражения [19]. Существуют три типа ПВГ – эпидермальный, дермальный и смешанный [20]. При эпидермальной форме ПВГ пятна имеют коричневый оттенок и склонны к самостоятельному разрешению. При дермальной форме ПВГ пятна имеют серый или темно-коричневый оттенок и без лечения могут сохраняться длительное время. При смешанной форме могут присутствовать признаки обеих форм.

Терапия ПВГ

С учетом отсутствия достаточных данных о патогенезе, единых стандартов терапии и длительного течения устойчивого к большинству видов лечения важно обратить внимание на профилактику ПВГ. Воспаление является ключевым патогенетическим компонентом ПВГ, именно поэтому раннее лечение угрей позволяет уменьшить гиперпигментацию, возникающую вторично по отношению к акне [21].

Медикаментозная терапия

Для медикаментозной терапии ПВГ используются препараты, воздействующие на различные этапы меланогенеза: ингибирование синтеза меланина и переноса меланосом, усиление пролиферации, дифференцировки и десквамации кератиноцитов, а также оказание противовоспалительного и антиоксидант-

ного действия [5, 22]. Наиболее распространенными наружными препаратами для лечения ПВГ являются топические ретиноиды, азелаиновая кислота и гидрохинон.

Ретиноиды, в частности гель с 0,1%-ным адапаленом, модулируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, индуцируют апоптоз и проявляют противовоспалительную активность [23]. Помимо доказанной эффективности ретиноидов в отношении терапии акне, данная группа препаратов стимулирует десквамацию, а также блокирует перенос меланосом к кератиноцитам [24]. Основным осложнением применения топических ретиноидов является раздражение кожи, которое может усугубить клиническую картину ПВГ [25]. Чтобы избежать данного осложнения, следует назначать адапален 0,1% через день первые одну-две недели, а после переходить на стандартные дозы и использовать увлажняющие кремы в качестве адъювантной терапии [26].

Азелаиновая кислота обладает прямой антигиперпигментационной активностью и оказывает влияние на синтез меланина [27]. L. Kircik и соавт. продемонстрировали, что использование геля с 15%-ной азелаиновой кислотой дважды в день в течение 16 недель приводило к статистически значимому улучшению клинических проявлений ПВГ, а у 50% исследуемых к концу исследования вовсе не было признаков ПВГ [28].

Гидрохинон представляет собой ингибитор тирозиназы, блокируя превращение ДОФА в меланин [29], способствует разрушению меланоцитов и меланосом [30]. Для лечения гиперпигментации используется гидрохинон в концентрации от 2 до 4% [31]. Наиболее распространенными побочными эффектами являются раздражающий и аллергический контактный дерматит, гипопигментация, охроноз и ПВГ [31, 32]. Для повышения эффективности терапии и снижения вероятности возникновения побочных эффектов в 1975 г. было создано комбинированное средство – формула Клигмана на основе 5%-ного гидрохинона, 0,1%-ного третиноина и 0,1%-ного дексаметазона, – которое продемонстрировало эффективность в отношении мелазмы и ПВГ [33]. Данная формула подвергалась модификациям с уменьшением количества или заменой компонентов для повышения профиля безопасности [19, 34].

Койевая кислота ингибирует тирозиназу за счет хелатирования в активном центре фермента [35]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, для достижения оптимального эффекта 2%-ную койевую кислоту следует применять один-два раза в сутки, сочетая с другими методами терапии для достижения оптимального результата [36]. В рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором приняли участие 80 пациентов с дисхромией, в течение 12 недель сравнивали терапию комбинацией койевой кислоты, экстракта эмблики и гликолевой кислоты и терапию кремом, содержащим 4%-ный гидрохинон [37]. Результаты продемонстрировали схожую эффективность, однако переносимость была выше в группе, получавшей комбинированную терапию.

Арбутин снижает активность тирозиназы и замедляет синтез меланосом, не оказывая при этом меланотоксического действия [38]. Как правило, арбутин входит в состав комбинированных средств против гиперпигментации, которые следует наносить два раза в день до достижения желаемого эффекта [36].

Аскорбиновая кислота (витамин С) обладает выраженными антиоксидантными свойствами, а также взаимодействует с медью для ингибирования превращения L-ДОФА в L-ДОФА-хинон, тем самым снижая скорость меланогенеза [39]. Аскорбиновая кислота обладает превосходным профилем безопасности. В 16-недельном исследовании 16 пациентов нанесли на одну половину лица крем с 5%-ной аскорбиновой кислотой, а на другую – крем с 4%-ным гидрохиноном [40]. С точки зрения субъективного ощущения пациентов гидрохинон продемонстрировал большую эффективность (93 против 62%), однако существенных различий при колориметрических измерениях не наблюдалось.

Ниацинамид представляет собой амидную форму ниацина (витамина В₃), который ингибирует перенос меланосом к кератиноцитам [41]. Ниацинамид обладает высоким профилем безопасности и используется в комбинированных средствах. Наружные средства на основе 4%-ного ниацинамида наносятся один раз в сутки не менее девяти недель до достижения желаемого результата [36].

Тиамидол является селективным ингибитором ключевого фермента меланогенеза – тирозиназы [42]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что по эффективности тиамидол превосходит остальные ингибиторы синтеза меланина, такие как арбутин, койевая кислота и гидрохинон [43]. Использование наружных средств с 0,1%-ным тиамидолом способствовало уменьшению появления пигментных пятен, а терапия 0,2%-ным тиамидолом в течение четырех недель – значительному снижению клинических проявлений гиперпигментации [44].

Физиотерапевтические методы

Химический пилинг представляет собой нанесение на кожу химических агентов, что приводит к контролируемому разрушению эпидермиса и дермы [45]. Индуцированное отшелушивание способствует регенерации кожи и ее придатков, улучшению текстуры и устранению поверхностных поражений.

Химические пилинги классифицируют по глубине проникновения на поверхностные (в пределах зернистого и рогового слоя эпидермиса), срединные (воздействие до сосочкового слоя дермы) и глубокие (воздействие до ретикулярного слоя дермы) [46]. Поверхностные пилинги чаще всего применяют при таких дерматологических заболеваниях, как дисхромия, акне, ПВГ, меланодермия и актинический кератоз; пилинги средней глубины – при солнечном кератозе или лентиге, нарушениях пигментации и поверхностных рубцах; глубокие химические пилинги – для лечения фотостарения, глубоких рубцов, инволютивных изменений, а также предраковых поражений кожи.

Для лечения акне и ПВГ применяют поверхностный и срединный химические пилинги [47]. Несмотря на подтвержденное наличие положительных результатов, данные процедуры должны подбираться индивидуально для каждого пациента во избежание осложнений. Возможные осложнения в виде образования через несколько дней или недель после процедуры отека, эритемы, болезненных ощущений, жжения, зуда, инфицирования и телеангиоэктазий характерны для всех видов пилинга [48]. Как правило, данные осложнения носят транзиторный характер, однако особое беспокойство вызывает постпилинговая гиперпигментация [49]. Несмотря на то что риск дисхромии достаточно низок при проведении поверхностных и срединных пилингов, данное осложнение может развиваться при любом фототипе кожи, большему риску подвержены пациенты с типами кожи IV–VI.

Для того чтобы избежать осложнений, перед любым видом химического пилинга необходимо подготовить к процедуре кожу пациента. Рекомендуется использование солнцезащитного крема SPF 30+ на основе физических фильтров не менее чем за два-три месяца до процедуры [47]. Использование топических ретиноидов у пациентов со светлой кожей следует прекратить за 48 часов, с темной кожей – за две-три недели [50]. Для минимизации осложнений можно также использовать топические средства, содержащие низкие концентрации α-гидроксикислоты или отбеливающие агенты (азелаиновая кислота, гидрохинон, витамин С, витамин Е, глабридин и т.д.) до и после процедуры [47]. Для терапии ПВГ рекомендуется проведение поверхностных химических пилингов (на основе ретиноевой кислоты, раствора Джесснера, < 50%-ной гликолевой кислоты, 20–30%-ной салициловой кислоты, фруктовых кислот) курсом четыре – шесть процедур один раз в 10–14 дней [36].

Лазерная и светотерапия. По мнению большинства специалистов, занимающихся проблемами дисхромий, одним из наиболее перспективных методов лечения гиперпигментации является фототерапия. Использование лазерной и светотерапии при лечении гиперпигментации основано на нескольких свойствах: меланин обладает широким спектром поглощения (от 250 до 1200 нм), что позволяет использовать разнообразные типы лазеров и источников света; меланосомы имеют короткое время термальной релаксации в диапазоне от 50 до 500 наносекунд; хотя более длинные волны проникают глубже в кожу, меланин эффективнее поглощает более короткие волны [51].

Применение лазерных методов, влияющих на содержание меланина в коже, опирается на теорию селективного фототермолиза. Согласно этой теории, поглощение лазерного света определенной длины волны целевым хромофором приводит к его разрушению или обесцвечиванию. С помощью лазеров с различной длиной волны можно убирать пигмент на уровне и эпидермиса, и дермы, не травмируя при этом окружающие ткани. Лазеры следует использовать с особой осторожностью при фототипах кожи IV–VI по классификации Фитцпатрика, так как высок риск образования гиперпигментации.

Максимальное поглощение света меланином происходит в диапазоне 300–450 нм, но в этом диапазоне излучение активно поглощается и гемоглобином, по этой причине данные длины волн не являются целевыми для меланина. Однако при 450–500 и 600–1000 нм поглощения энергии гемоглобином не происходит, и хромофором является непосредственно меланин. Меланосомы обладают весьма коротким периодом термальной релаксации, составляющим около 1 мс. Для селективного воздействия на меланин без травматизации окружающих тканей продолжительность импульса должна быть меньше или равна времени меланиновой термальной релаксации. Для осуществления этого условия необходима скорость энергетического потока, исчисляемая в наносекундах, что стало возможным благодаря разработке лазеров с модуляцией добротности (Q-switching). Наиболее эффективные лазеры в коррекции гиперпигментации представлены в таблице. Для более эффективного устранения гиперпигментации постакне лазерную терапию успешно сочетают с наружной терапией. Так, показана эффективность топического средства (0,05%-ного третиноина, 4%-ного гидрохинона, 1%-ного гидрокортизона) дважды в день и лазерной терапии с одним проходом CO₂-лазера, за которым следует проход Q-switched александритовым лазером. Любая лазерная терапия сочетается с PRP-терапией: сначала используют аппаратную методику, затем с интервалом в одну неделю – PRP-терапию курсом три-четыре комплекса. Также для лечения ПВГ в виде монотерапии и в составе комплексной используется интенсивный импульсный свет (IPL, BBL) – нелазерный источник света, излучающий свет с длиной волны от 515 до 1200 нм. Рекомендуемый курс – четыре сеанса IPL-терапии каждые три недели. Достаточно обоснована комбинация IPL-терапии с гидрохиноном (интервал между процедурами – четыре недели).

Более эффективной разновидностью IPL-терапии является BBL-терапия, при которой воздействие оказывается квадратным импульсом, благодаря чему вся энергия сгенерированного аппаратом света передается кожному покрову равномерно и без потерь. Манипула аппарата BBL оборудована семью сменными светофильтрами (определяют длину волны соответственно целевому хромофору), которые для каждого пациента индивидуально подбирает врач. BBL-терапию можно проводить еще на этапе воспаления (возможно воздействовать на папуло-пустулы, застойную эритему, гиперпигментацию и рубцы). Средняя длительность при воздействии на лицо – 30–45 минут. Процедуры проводят один раз в две-три недели, на курс три – пять сеансов.

Фотозащитные средства

Ежедневное использование солнцезащитного крема является важной частью терапии пациентов с ПВГ. Исследование R. Halder и соавт. показало, что ежедневное использование SPF 30 или 60 в течение восьми недель в летние месяцы у афроамериканок и лати-

Применение лазеров при гиперпигментации постакне

| Лазер | Режим излучения | Примечание |
|--|---|--|
| Nd: YAG 1064 нм | Q-switched | Низкая эффективность в отношении пигментации постакне, но эффективен при рубцах |
| Nd: YAG/KTP 532 нм | Q-switched. Режим генерации второй гармоники | Наносекундные Nd: YAG-лазеры с диодной и ламповой накачкой характеризуются более высокими показателями энергии в импульсе |
| Лазер на красителях 511 нм, 575–600 нм | Импульсный | 511 нм – работа с пигментацией, 575 нм – работа с сосудами. Возможно использование обеих длин волн |
| Er: YAG 2940 нм | Фракционная методика | Риск гиперпигментации через 3–6 недель после начала терапии. Рекомендуется профилактическое использование пероральных стероидов в течение пяти дней |
| CO ₂ | Аблятивная методика (в том числе фракционная) | Минимальный риск потери теплопроводности. Низкий риск осложнений в виде пигментации |
| Александритовый 755 нм | Q-switched | QS с очень низкими значениями флюенса (1–2 Дж/см ²) характеризуется снижением риска гиперпигментации. Хорошо комбинируется с CO ₂ -лазером (выше эффект, меньше осложнений) |
| Рубиновый 694 нм | Q-switched | Эпидермальный слой кожи не повреждается. Реабилитационный период очень короткий и составляет от двух до четырех дней. Минимальные риски осложнений |

ноамериканок привело к значительному уменьшению симптомов ПВГ: 81% пациентов заметили осветление ранее существовавших гиперпигментированных пятен, а 59% отметили уменьшение количества пигментированных очагов [52]. Более того, исследователи отметили, что пациенты, использовавшие SPF 60, имели более выраженное улучшение ПВГ, чем те, кто применял SPF 30. При выборе фотозащитных средств для пациентов с симптомами или высоким риском образования ПВГ предпочтение должно отдаваться средствам на основе физических фильтров (оксид цинка или диоксид титана).

Заключение

ПВГ является распространенным осложнением первичного заболевания – вульгарных угрей, которое провоцирует и усиливает психосоциальную нагрузку и влечет за собой ухудшение качества жизни пациента. Несмотря на отсутствие полных данных о патогенезе ПВГ и относительно небольшое количество проведенных клинических исследований, в арсенале дерматолога существует достаточно большой выбор средств и методов для коррекции данного состояния. Основным методом терапии и профилактики симптомов ПВГ является устранение первичного заболевания в наиболее короткие сроки с помощью воздействия на основные механизмы избыточного меланогенеза. ●

Литература

1. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение. Под ред. Л.С. Кругловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Fabbrocini G., Annunziata M.C., D'Arco V., et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol. Res. Pract.* 2010; 2010: 893080.
3. Грязева Н.В., Тамразова А.В. Оценка качества жизни пациентов с акне тяжелой степени. *Медицинский алфавит.* 2021; 9: 12–15.
4. Круглова Л.С., Талыбова А.М., Глузмина М.М. Акне и сиптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2018; 1: 21–26.
5. Chaowattanapanit S., Silpa-Archa N., Kohli I., et al. Postinflammatory hyperpigmentation: a comprehensive overview: treatment options and prevention. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 77 (4): 607–621.
6. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74 (5): 945–973.e33.
7. Круглова Л.С., Самушия М.А., Талыбова А.М. Психические расстройства, социальная дезадаптация и качество жизни пациентов с акне и симптомами постакне. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2018; 118 (12): 4–10.
8. Lacz N.L., Vafaie J., Kihiczak N.I., Schwartz R.A. Postinflammatory hyperpigmentation: a common but troubling condition. *Int. J. Dermatol.* 2004; 43 (5): 362–365.
9. Ebanks J.P., Wickett R.R., Boissy R.E. Mechanisms regulating skin pigmentation: the rise and fall of complexion coloration. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10 (9): 4066–4087.
10. Мантурова Н.Е., Талыбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Профилактика и лечение атрофических рубцов постакне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018; 17 (5): 85–100.
11. Yoshimura K., Momosawa A., Watanabe A., et al. Cosmetic color improvement of the nipple-areola complex by optimal use of tretinoin and hydroquinone. *Dermatol. Surg.* 2002; 28 (12): 1153–1157; discussion 1158.
12. Kurita M., Okazaki M., Fujino T., et al. Cyclic stretch induces upregulation of endothelin-1 with keratinocytes in vitro: possible role in mechanical stress-induced hyperpigmentation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 409 (1): 103–107.
13. Abad-Casintahan F., Chow S.K., Goh C.L., et al. Frequency and characteristics of acne-related post-inflammatory hyperpigmentation. *J. Dermatol.* 2016; 43 (7): 826–828.
14. Serre C., Busuttill V., Botto J.M. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2018; 40 (4): 328–347.
15. Тамразова О.Б. Акне у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 1: 164–173.
16. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. *Epidemiology, diagnosis and treatment. Am. J. Clin. Dermatol.* 2001; 2 (4): 253–262.
17. Afrin A., Cohen P.R. Doxycycline-associated hyperpigmentation: a case report and literature review. *Cureus.* 2022; 14 (4): e23754.
18. Kothiwala S., Tiwary A.K., Kumar P. (eds.). *Clinical cases in dermatology.* In: *Clinical cases in disorders of melanocytes.* Series editor: R.A. Norman. Tampa, FL, USA, 2020.
19. Davis E.C., Callender V.D. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2010; 3 (7): 20–31.
20. Chang M.W. Disorders of hyperpigmentation. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., et al. (eds.). *Dermatology.* 2nd ed. Maryland Heights, MD: Elsevier Mosby, 2009: 333–389.
21. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Талыбова А.М. Симптомокомплекс постакне: методы профилактики и терапии. *Клиническая дерматология и косметология.* 2020; 19 (5): 622–629.
22. Chang T.S. An updated review of tyrosinase inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10 (6): 2440–2475.
23. Nelson A.M., Gilliland K.L., Cong Z., Thiboutot D.M. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126 (10): 2178–2189.
24. Kuenzli S., Saurat J.H. Retinoids. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., et al. (eds.). *Dermatology.* 2nd ed. Maryland Heights, MD: Elsevier Mosby, 2009.
25. Стенько А.Г., Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Современный терапевтический подход коррекции гиперпигментации. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2020; 1: 63–69.
26. Alexis A.F., Lamb A. Concomitant therapy for acne in patients with skin of color: a case-based approach. *Dermatol. Nurs.* 2009; 21 (1): 33–36.
27. Rigopoulos D., Gregoriou S., Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J. Cosmet. Dermatol.* 2007; 6 (3): 195–202.
28. Kircik L.H. Efficacy and safety of azelaic acid (AzA) gel 15% in the treatment of post-inflammatory hyperpigmentation and acne: a 16-week, baseline-controlled study. *J. Drugs Dermatol.* 2011; 10 (6): 586–590.
29. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. *Клиническая дерматология и венерология.* 2012; 10 (6): 65–70.
30. Jimbow K., Obata H., Pathak M.A., Fitzpatrick T.B. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. *J. Invest. Dermatol.* 1974; 62 (4): 436–449.

31. Grimes P.E. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2009; 28 (2): 77–85.
32. Круглова Л.С., Грязева Н.В., Бондаренко В.В. Терапия и профилактика поствоспалительной пигментации акне у взрослых. *Медицинский алфавит.* 2021; 9: 72–76.
33. Kligman A.M., Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch. Dermatol.* 1975; 111 (1): 40–48.
34. Grimes P.E. A microsphere formulation of hydroquinone 4% and retinol 0.15% in the treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Cutis.* 2004; 74 (6): 362–368.
35. Lim J.T. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol. Surg.* 1999; 25 (4): 282–284.
36. Послевоспалительная гиперпигментация: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2022.
37. Draeos Z.D., Yatskayer M., Bhushan P., et al. Evaluation of a kojic acid, emblica extract, and glycolic acid formulation compared with hydroquinone 4% for skin lightening. *Cutis.* 2010; 86 (3): 153–158.
38. Boo Y.C. Arbutin as a skin depigmenting agent with antimelanogenic and antioxidant properties. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (7): 1129.
39. Khemis A., Cabou J., Dubois J., Ortonne J.P. A randomized controlled study to evaluate the depigmenting activity of L-ascorbic acid plus phytic acid-serum vs. placebo on solar lentigines. *J. Cosmet. Dermatol.* 2011; 10 (4): 266–272.
40. Espinal-Perez L.E., Moncada B., Castaneda-Cazares J.P. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int. J. Dermatol.* 2004; 43 (8): 604–607.
41. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Орлова Е.Н. Топическая терапия при коррекции очагов гиперпигментации. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014; 4: 38–46.
42. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. *Клиническая дерматология и венерология.* 2012; 6: 65–70.
43. Mann T., Gerwat W., Batzer J., et al. Inhibition of human tyrosinase requires molecular motifs distinctively different from mushroom tyrosinase. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138 (7): 1601–1608.
44. Arrowitz C., Schoelermann A.M., Mann T., et al. Effective tyrosinase inhibition by thiamidol results in significant improvement of mild to moderate melasma. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139 (8): 1691–1698.e6.
45. Castillo D.E., Keri J.E. Chemical peels in the treatment of acne: patient selection and perspectives. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2018; 11: 365–372.
46. Rendon M.I., Berson D.S., Cohen J.L., et al. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2010; 3 (7): 32–43.
47. Круглова Л.С., Иконникова Е.В., Стенько А.Г. Применение топической и лазерной терапии в коррекции меланиновых гиперпигментаций кожи. *Медицина труда и промышленная экология.* 2017; 8: 27–32.
48. Costa I.M.C., Damasceno P.S., Costa M.C., Gomes K.G.P. Review in peeling complications. *J. Cosmet. Dermatol.* 2017; 16 (3): 319–326.
49. Суркичин С.И., Грязева Н.В., Круглова Л.С. Эффективность геля, содержащего комбинацию активных веществ, в лечении поствоспалительной гиперпигментации. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021; 20 (4): 72–78.
50. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментации кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017; 20 (3): 178–183.
51. Шентий О.В., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. Лазеры в комплексной терапии гиперпигментации постакне: прогнозируемые сложности. *Kosmetik international.* 2011; 5: 88–92.
52. Круглова Л.С., Грязева Н.В. Вопросы терапии поствоспалительной гиперпигментации постакне. *Медицинский совет.* 2022; (13): 11–16.

Post-inflammatory Hyperpigmentation in Acne Patients

N.V. Gryazeva, MD, A.V. Tamrazova

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

Contact person: Natalia V. Gryazeva, tynrik@yandex.ru

Post-inflammatory hyperpigmentation (PIH) is the process of excessive melanin release in response to skin damage due to inflammation. Acne vulgaris, traumatization of elements, aggressive methods of therapy, localization of elements in areas exposed to UV radiation are the most common causes of the formation of PIH. For many patients, hyperpigmentation presents more discomfort than the original disease, and the correction of this complication is long and not always effective. This article provides data on the etiology and pathogenesis of post-inflammatory hyperpigmentation, modern methods of therapy and prevention.

Key words: post-inflammatory hyperpigmentation, acne vulgaris, azelaic acid, lasers, sunscreens

Обзор эффективности и безопасности процедуры криолиполиза в мировой практике

Е.В. Круглик

Адрес для переписки: Екатерина Владимировна Круглик, ekaterinakruglik@mail.ru

Для цитирования: Круглик Е.В. Обзор эффективности и безопасности процедуры криолиполиза в мировой практике. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 74–79.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-74-79

Представлен обзор международных исследований по изучению эффективности и безопасности процедуры криолиполиза. Рассмотрены результаты процедуры, а также возможные нежелательные эффекты.

Ключевые слова: криолиполиз, эффективность, безопасность, нежелательные эффекты

Криолиполиз является одним из современных неинвазивных методов коррекции локальных жировых отложений, при котором применяется контролируемое охлаждение тканей для избирательного повреждения адипоцитов. Механизм действия холода на жировую ткань впервые был описан еще в 70-х годах прошлого века Е.Н. Epstein и соавт. Авторы привели пример клинического случая развития холодового панникулита, который был ассоциирован с преходящим повреждением жировой ткани в месте воздействия холода [1]. Дальнейшие исследования N. Kueeger и соавт. по этой теме привели к выводу о том, что ткани, богатые липидами, более восприимчивы к холодовым травмам, чем окружающие ткани, богатые водой [2]. В.Е. Veacham и соавт. также описали случай холодового панникулита у женщин, которые занимались верховой ездой в холодных и сырых условиях. У этих женщин воспалительная реакция развилась на стыке дермы и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) с инфильтрацией лимфоцитов и нейтрофилов, а также небольшого количества тучных клеток. Инфильтрат распространялся из периваскулярного участка в прилегающую жировую ткань, где адипоциты были разорваны и за счет этого образовались небольшие кистозные пространства [3]. Другие исследования показали следующие результаты: локальное воздействие холодом приводит к значительному уменьшению объема жировой ткани, при этом основным механизмом редукции объема и числа адипоцитов является апоптоз, который вызывает воспалительную реакцию и приводит к замедлению фагоцитоза окружающими макрофагами [4]. В серии ранних клинических исследований была подтверждена эффективность криолиполиза для локального уменьшения объема жировой ткани. В работе J. Dover и соавт. с участием 32 добровольцев по результатам процедуры криоли-

полиза продемонстрировано уменьшение объема жировой ткани, пациенты и исследователи субъективно оценили улучшение внешнего вида. У 10 пациентов, по данным УЗИ, на участке локального холодового воздействия отмечалось уменьшение толщины ПЖК в среднем на 22,4% [5].

Доказано, что количество адипоцитов окончательно формируется к подростковому возрасту, после чего остается постоянным даже при изменении массы тела. При наборе веса жировые клетки увеличиваются в размере, однако их количество остается неизменным, так же как и при снижении массы тела. При этом после потери массы тела количество адипоцитов у взрослых не меняется, что и является основным барьером эффективной коррекции визуального объема некоторых проблемных зон [6]. В частности, речь идет о субментальной области, внешний вид которой пациенты считают одним из важных факторов общей эстетики лица и тела. В настоящее время существует множество методов коррекции локальных жировых отложений в этой области, однако пациенты выбирают именно безопасные варианты: 67,9% пациентов предпочитают неинвазивную коррекцию хирургическим методам [7].

Криолиполиз в клинической практике начали применять более десяти лет назад после одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) США первого устройства CoolSculpting (Zeltiq, США) для контурной пластики жировых отложений в области боковых участков талии (2010) и живота (2012). Далее следовала серия других клинических исследований для определения эффективности использования аппарата CoolSculpting для криолиполиза в разных зонах как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими инвазивными и неинвазивными методиками.

В исследованиях было показано, что после одной процедуры криолиполиза происходит уменьшение толщины ПЖК в среднем на 25%, а нежелательные явления возникали с частотой 0,1% и разрешались без дополнительных вмешательств. Улучшение в области коррекции отметили 86% пациентов, а уровень удовлетворенности пациентов результатами процедуры составил 73%. Последний показатель выше, чем при использовании других технологий для неинвазивного липолиза [8]. В последующем исследовании, проведенном М. Kammer и соавт. с участием 50 пациентов, подтверждена эффективность криолиполиза: три заслепленных исследователя по данным фотографий смогли отличить изборажения участков воздействия до и после применения криолиполиза в 82% случаев [9]. Позднее С.С. Dierickx и соавт. опубликовали ретроспективное многоцентровое исследование с использованием данных опросов пациентов и экспертной оценки фотографий до и после процедуры криолиполиза. По результатам анализа, 86% пациентов (n = 518) отметили признаки эстетического улучшения зон воздействия. Наиболее эффективным криолиполиз оказался в области живота, спины и «боков». По результатам опроса, 73% пациентов были удовлетворены процедурой криолиполиза, а 82% были готовы рекомендовать криолиполиз друзьям. Большинство участников сообщили, что дискомфорт во время процедуры был минимальным или терпимым, а 89% респондентов положительно восприняли продолжительность лечения [10]. S.L. Kilmer и соавт. провели многоцентровое проспективное открытое нерандомизированное интервенционное когортное исследование с участием 60 пациентов по оценке эффективности и безопасности устройства для криолиполиза для коррекции избыточного отложения ПЖК в субментальной области (с помощью устройства CoolSculpting) [11]. Процедуру проводили один или два раза с интервалом шесть недель при температуре 10 °С в течение 60 минут с помощью вакуумного аппликатора небольшого объема. Основной конечной точкой была правильная идентификация исходных фотографий более чем на 80% тремя заслепленными независимыми рецензентами, вторичные конечные точки – уменьшение толщины жирового слоя, измеренное с помощью УЗИ, и удовлетворенность пациентов через 12 недель после процедуры. Частота правильной идентификации составила 91,4%, а среднее уменьшение жирового слоя – 2,0 мм, или 20%. 83% пациентов из 60 исследуемых были удовлетворены лечением, 77% сообщили о заметном уменьшении жира, а 76% сочли лечение комфортным. В работе Р.Е. Meurer и соавт. с участием 15 женщин 25–50 лет проводили криолиполиз с температурой воздействия -7 °С, мощностью всасывания 30 кПа и продолжительностью 60 минут. Период наблюдения после проведения процедуры составил два месяца (измеряли массу тела и окружность талии, а степень уменьшения ПЖК оценивали с помощью УЗИ). В результате отмечено существенное снижение массы тела,

объема жировой ткани по данным УЗИ и окружности талии ($p < 0,05$) [12]. В исследовании I.C. Hwang и соавт. сравнивали уменьшение объема жировой ткани в области живота у 15 пациентов (9 женщин, 6 мужчин, возраст – $38,3 \pm 10,8$ года) с помощью компьютерной томографии до и через 12 недель после однократного криолиполиза. Областью воздействия была левая половина живота, правую сторону считали зоной контроля. Также измеряли окружность талии участников, долю жировой ткани в организме методом биоэлектрической импедансометрии исходно и через шесть и 12 недель после криолиполиза. По результатам исследования, односторонний криолиполиз приводил к уменьшению толщины висцеральной жировой ткани со стороны воздействия на $6,8 \text{ см}^2$ (15,6%), а на интактной стороне – на $1,2 \text{ см}^2$ (3,6%; $p = 0,003$) [13]. В рамках нерандомизированного исследования P.R. de Gusmão и соавт. с участием добровольцев (n = 36) обоего пола с видимым избытком жира на руках или субментальной области и мужчин с псевдогинекомастией, по результатам УЗИ, наблюдали снижение объема жировой ткани в среднем на 19,1% [14]. Н. Silva и соавт. изучали аспекты эффективности и безопасности при уменьшении толщины субментальной жировой ткани с использованием криолиполиза при более низких температурах и сокращенном времени лечения. В исследовании использовали аппликатор небольшого объема (устройство CoolSculpting System), с помощью которого проводили процедуру 15 пациентам в течение 45 и 30 минут при температуре 12 и 15 °С соответственно. Были проведены две процедуры с интервалом 10 недель. Обработанную область оценивали по цифровой фотографии и измеряли штангенциркулем до лечения, через 10 недель после первой процедуры и через 12 недель после второй процедуры; до второй процедуры и через 12 недель также проводили МРТ. По результатам исследования, среднее уменьшение кожной складки, измеренное штангенциркулем, составило 33% ($3,2 \pm 1,7 \text{ мм}$, $p = 0,05$), по данным МРТ, среднее уменьшение составило $1,78 \pm 1,157 \text{ мм}$. Заслепленные эксперты смогли правильно идентифицировать 60% фотографий до и после процедур; 12 из 15 субъектов (80%) остались довольны или очень довольны лечением. Авторы заключили, что криолиполиз с более низкой температурой и сокращенным временем лечения продолжает оставаться эффективным и безопасным для неинвазивного уменьшения субментальной ПЖК [15]. S. Rodopoulou и соавт. провели исследование со схожим дизайном с участием 39 пациентов. Авторы доказали, что криолиполиз, проведенный в трех измерениях (боковые и центральная область шеи), позволяет существенно уменьшить объем в том числе субментальной жировой ткани, а также повысить удовлетворенность пациентов на фоне благоприятного профиля безопасности [16].

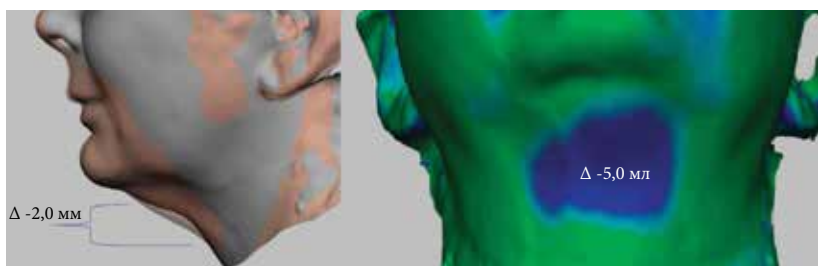
Одним из точных, валидных и наглядных методов оценки эффективности тех или иных способов коррекции избыточного отложения ПЖК в субменталь-

ной области являются двухмерная (2D) и трехмерная (3D) визуализации. В исследовании L. Garibyan и соавт. использовали 3D-камеру для оценки степени уменьшения объема жировой ткани после криолиполиза: она составила $56,2 \pm 25,6 \text{ см}^3$ на стороне воздействия и $16,6 \pm 17,6 \text{ см}^3$ на контрольной стороне ($p < 0,0001$) [17]. М.К. Li и соавт. доказали эффективность криолиполиза в исследовании с участием двух пациентов. Через четыре месяца после криолиполиза у одного пациента отметили уменьшение объема жировой ткани в субментальной области на 5 мл и площади участка дряблости кожи под подбородком на 2 мм по сравнению с исходными трехмерными изображениями (рисунок) [18].

В рамках проспективного нерандомизированного интервенционного когортного исследования с использованием криолиполиза на ПЖК E.F. Bernstein и соавт. провели две процедуры с перекрывающейся областью во время разных посещений и сравнили этот подход с одномоментной коррекцией. В исследовании приняли участие 14 пациентов, которые подверглись процедуре в течение двух циклов по 45 минут с 20%-ным перекрытием дважды с интервалом шесть недель. Конечными точками исследования были переносимость и удовлетворенность лечением через 12 недель после второго курса коррекции. Для измерения уменьшения жира использовали штангенциркуль, эффективность количественно оценивали при помощи 2D- и 3D-визуализаций. Три эксперта правильно идентифицировали фотографии до и после лечения в 81% случаев ($p = 0,02$). По данным 3D-визуализации, среднее уменьшение объема жировой ткани составило $4,82 \pm 11,42 \text{ см}^3$ ($p = 0,13$), среднее уменьшение толщины ПЖК в центральной части субментальной области – $3,77 \pm 3,59 \text{ мм}$ ($p < 0,001$), а среднее уменьшение площади поверхности кожи – $1,29 \pm 1,42 \text{ см}^2$ ($p < 0,001$). Среднее уменьшение жирового слоя при измерении штангенциркулем составило $2,3 \pm 0,8 \text{ мм}$ ($p < 0,001$). При этом 93% участников были удовлетворены процедурой, а 86% почувствовали, что лечение улучшило контур их подбородка и шеи. С использованием шкалы боли от 0 до 10 исследователи выявили, что средняя оценка боли во время первого визита составила 2,6 и 1,4 для первого и второго циклов соответственно. Средняя оценка боли при втором посещении составила 2,7 и 1,8 для первого и второго циклов соответственно. Средняя оценка

боли составила 1,5 через один день и снизилась до 0 через шесть недель после лечения. Наиболее частыми побочными эффектами были эритема, отек, покалывание и онемение, которые разрешились при последующих посещениях [19]. В работе M. Jain и соавт. также использовали 3D-анализ для оценки снижения объема субментальной жировой ткани после применения криолиполиза. В исследовании приняли участие 35 пациентов, которым проводили 45-минутный цикл криолиполиза субментальной области с использованием системы CoolSculpting. Для оценки эффекта осуществляли трехкратный анализ с использованием независимой наблюдательной оценки двухмерных фотографий и трехмерного объемного анализа с использованием системы Vectra XT, а удовлетворенность пациентов измеряли с помощью вопросника FACE-Q. По результатам исследования, среднее уменьшение объема через шесть недель после процедуры составляло $-22,46 \pm 19,10 \text{ см}^3$ ($p < 0,0001$), а через 12 недель – $-22,30 \pm 14,04$ ($p < 0,0001$). Средняя доля правильных ответов заслепленных рецензентов составила $76,33 \pm 7,14\%$. Удовлетворенность пациентов по FACE-Q равнялась $54,10 \pm 20,41$ балла. Авторы заключили, что пациенты могут потерять в среднем около 20% объема субментальной жировой ткани, что позволяет им чувствовать себя более уверенно и комфортно [20]. В соответствии с данными, опубликованными в обзоре M. Vanaman и соавт., довольно частым явлением после процедуры криолиполиза являются жалобы на дряблость кожи как следствие быстрого снижения объема жировой ткани. В таких случаях к процедуре может быть добавлено использование биполярной или монополярной радиочастотной коррекции через четыре недели после криолиполиза. Также допускается применение лифтинга до криолиполиза. Авторы рекомендуют оставлять интервал между этими процедурами не менее одной недели [21].

В 2020 г. E.B. Круглик и соавт. провели серию исследований по оценке эффективности и безопасности применения комбинированных методов коррекции избыточного отложения ПЖК в субментальной области, включающих криолиполиз и другие методики [22]. Одно исследование было направлено на оценку эффективности и безопасности комбинированного применения криолиполиза с монополярным радиоволновым лифтингом, ультразвуковым лифтингом с режимом визуализации или биполярным радиоволновым лифтингом с инфракрасным излучением в субментальной области. В исследовании приняли участие 35 пациентов, которым проводили коррекцию избыточного отложения ПЖК в субментальной области в различных схемах. Для оценки эффекта от процедур использовали оценку фотографий до процедуры, а также через один, два и три месяца, степень удовлетворенности пациентов результатом оценивали по шестибальной шкале. Средние показатели по шкале степени удовлетворенности (от 0 до 5) составили: для группы монопроцедуры криолиполиза – 4,0 балла; для группы криолиполиза с последующим применением монополярного



Изменение объема жировой ткани и площади участка после криолиполиза у пациента в исследовании (по [18])

радиоволнового лифтинга – 5,0 балла; для группы криолиполиза и ультразвукового лифтинга с режимом визуализации – 4,5 балла; для группы криолиполиза и биполярного радиоволнового лифтинга с инфракрасным излучением – 4,2 балла; для группы повторного криолиполиза – 4,5 балла. По данным УЗИ, у всех пациентов толщина жирового слоя уменьшилась за одну процедуру в среднем на 2 мм, или на 20%. Все процедуры хорошо переносились пациентами, нежелательных явлений отмечено не было [7]. Также Е.В. Крутлик и соавт. опубликован обзор клинических случаев, описывающих эффективное применение криолиполиза в сочетании с различными методиками [22]. В частности, представлен пример исследования Ю.Ю. Чеботаревой и соавт. с участием 35 пациентов, которым успешно проводили коррекцию избыточного отложения жировой ткани в субментальной области в комбинации с терапией фокусированным ультразвуком высокой интенсивности (HIFU) [23]. В другом исследовании Ю.Ю. Чеботаревой и соавт. показана эффективность применения у 120 пациентов двух процедур криолиполиза с использованием системы CoolSculpting с аппликатором CoolMini с последующим (через 1–3 месяца) проведением терапии фокусированным ультразвуком высокой интенсивности [24]. Ж.Ю. Юсова представила результаты комбинированного применения криолиполиза (CoolSculpting – два цикла с применением аппликатора CoolMini) в подчелюстной области в комбинации с микросфокусированным ультразвуком (через 1,5 месяца) у пациентки 63 лет с инволютивными изменениями кожи и локализованным отложением жира в субментальной области. Через два месяца после комбинированной коррекции пациентка отметила улучшение качества жизни на 58%, улучшение рельефа кожи через два месяца после терапии на 4,5%. Через два месяца эластичность кожи увеличилась на 13,2%, глубина залегания морщин стала меньше на 16,5% по сравнению с исходным состоянием. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного применения криолиполиза с микросфокусированным ультразвуком [25].

В ретроспективном исследовании S. Abboud и соавт. оценивали эффективность комбинации радиоволнового лифтинга в сочетании с криолиполизом для уменьшения объема жировой ткани (n = 69). У 18 (73,46%) пациентов был отмечен существенный клинический эффект, у 5 (22,44%) изменения отсутствовали, и у 1 (4,08%) пациента внешний вид ухудшился [26]. Faulhaber и соавт. (2019) оценивали эффективность комбинации криолиполиза, ударно-волновой терапии и инъекционного липолиза (n = 10) или криолиполиза и ударно-волновой терапии (n = 4) для уменьшения объема жировой ткани в области живота или паха. Через три месяца после проведения процедур проводили гистологический анализ биоптата, полученного при помощи пистолетной биопсии, и делали стандартизованную фотографию с оценкой заслепленным исследователем и пациентом. В результате отметили более выраженную воспалительную реакцию ПЖК на тройную комби-

нированную терапию (криолиполиз, инъекционный липолиз, ударно-волновая терапия), чем на двойную комбинацию. У пациентов, получавших тройную комбинацию, зафиксировали более выраженное уменьшение подкожного жира по сравнению с теми, кому проводили двойную процедуру [27].

При общем числе проведенных процедур криолиполиза 850 000 по всему миру зарегистрировали чуть более 850 случаев возникновения нежелательных явлений (НЯ) [5]. Как правило, сразу после проведения криолиполиза у пациентов возникают отек и эритема, которые могут длиться до 72 часов. Также нередко возникают экхимозы, вызванные вакуумным аппликатором, особенно у пациентов, получающих антикоагулянтные препараты. В исследовании S.L. Kilmer и соавт. с участием 60 пациентов наиболее частыми НЯ сразу после криолиполиза и в течение шести недель были эритема, отек, синяки и онемение, которые исчезли к 12-й неделе [11]. В работе H. Silva и соавт., в рамках которой проводили процедуру 15 пациентам в течение 45 и 30 минут при температуре 12 и 15 °C соответственно, НЯ были легкими и полностью исчезли в течение 10 недель, за исключением одной гиперпигментации, которая исчезла спонтанно в течение шести месяцев после последнего курса [28]. Почти все пациенты испытывают некоторую дизестезию в месте воздействия [29]. Ограниченное остаточное снижение чувствительности в некоторых случаях может длиться до двух месяцев, однако о случаях стойких сенсорных изменений после криолиполиза не сообщали. В рамках как доклинических, так и клинических исследований не было отмечено существенных изменений уровней триглицеридов или функциональных тестов печени [30].

Еще одним НЯ при использовали криолиполиза является боль. У одного из 1500 пациентов боль описали как сильную стреляющую и колющую в области воздействия через одну неделю после криолиполиза. Механизм возникновения боли остается неясным, но может быть ассоциирован с гипералгезией, связанной с преходящим повреждением нервов и последующей регенерацией или, возможно, с более стойким панникулитом. В отчете о 23 случаях возникновения боли адекватного контроля достигли с помощью местных или пероральных анальгетиков. Все случаи разрешались спонтанно в течение одной – четырех недель [31].

Одним из специфических и редких НЯ после криолиполиза является парадоксальная гипертрофия жировой ткани. В отчете N. Stroumza и соавт. у четырех из 398 пациентов появилась объемная безболезненная опухоль в области воздействия криолиполизом через два – четыре месяца после сеанса. Одному пациенту провели липосакцию. Гистологический анализ жировой ткани у пациента выявил неспецифический панникулит. Остальные три пациента не получили никакого дополнительного лечения и отказались от проведения липосакции [32]. M. Khan (2019) описал случай развития парадоксальной гипертрофии жировой ткани у пяти пациентов. Трем пациентам провели

ультразвуковую липосакцию, лазерный липолиз и радиочастотный лифтинг [33]. М. Ladha и соавт. (2019) описали случай развития морфеи после проведения криолиполиза у 67-летней женщины. Через шесть недель после процедуры у нее на животе и бедрах появилось множество твердых утолщенных склеротических бляшек. Биопсия кожи левого бедра и правой зоны живота выявила ортокератоз, покрывающий атрофическую дерму, полнослойный кожный коллагеновый склероз, периваскулярный и интерстициальный инфильтрат, преимущественно лимфоцитарный с разбросанными плазматическими клетками. Результаты гистопатологии соответствовали признакам морфеи. Для лечения данного состояния применяли кальципотриол, мазь галобетазола пропионата 0,05%, ультрафиолет в течение месяца. Впоследствии поражения распространились на большие половые губы, вызывая сильную постоянную боль и аллодинию. Пациентка получила курс преднизона и метотрексата, через три месяца отметила существенное клиническое улучшение [34]. S.J. Lee и соавт. изучили случай развития нейропатии после криолиполиза. Женщине (24 года) провели криолиполиз живота и обеих рук. Через 10 дней пациентка обратилась с жалобами на слабость и невозможность поднимать тяжелые предметы. Симптомы сохранялись в течение шести месяцев и полностью исчезли без лечения. Авторы выявили у пациентки редкий случай моторной нейропатии после криолиполиза [35].

Инвазивные вмешательства до недавнего времени были единственным вариантом удаления ПЖК и до сих пор считаются первой линией для удаления

больших скоплений жировой ткани. Стоит отметить, что эти методы чреваты длительным периодом восстановления, риском неровностей контура, дряблостью кожи, сосудистыми и неврологическими нарушениями и инфекциями. В связи с этим пациенты часто предпочитают минимально инвазивные или неинвазивные варианты: по данным еще одного опроса, до 67,9% пациентов предпочитают неинвазивную коррекцию хирургическим методам. Криолиполиз – это неинвазивный метод на основе охлаждения жировой ткани для коррекции избыточного ее накопления. Современные доклинические и клинические исследования продемонстрировали безопасность, переносимость и эффективность данного метода для коррекции избыточного отложения ПЖК в субментальной области в рамках всего одного-двух сеансов лечения. Метод характеризуется благоприятным профилем безопасности с несерьезными побочными эффектами, наиболее частыми из которых являются синяки, эритема, отек, покальвание и онемение, которые проходят в течение нескольких недель.

Криолиполиз сегодня является единственным неинвазивным методом коррекции толщины подкожного жира, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов (FDA), однако в настоящее время проводятся исследования, подтверждающие, что другие методы могут потенцировать действие криолиполиза и повышать эффективность процедуры. Все это в совокупности демонстрирует тот факт, что криолиполиз имеет большой потенциал для развития и более широкого применения в клинической практике. ●

Литература

1. Epstein E.H., Oren M.E. Popsicle panniculitis. *N. Engl. J. Med.* 1970; 282 (17): 966–967.
2. Krueger N., Mai S.V., Luebberding S., Sadick N.S. Cryolipolysis for noninvasive body contouring: clinical efficacy and patient satisfaction. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2014; 7: 201–205.
3. Beacham B.E., Cooper P.H., Buchanan C.S., Weary P.E. Equestrian cold panniculitis in women. *Arch. Dermatol.* 1980; 116 (9): 1025–1027.
4. Manstein D., Laubach H., Watanabe K., et al. Selective cryolysis: a novel method of non-invasive fat removal. *Lasers Surg. Med.* 2008; 40 (9): 595–604.
5. Dover J., Burns J., Coleman S., et al. A prospective clinical study of noninvasive cryolipolysis for subcutaneous fat layer reduction – interim report of available subject data. Annual Meeting of the American Society for Laser Medicine and Surgery. 2009. National Harbor.
6. Коркина М.В. Дисморфомания в подростковом и юношеском возрасте. <http://www.psychiatry.ru/lib/55/book/56>.
7. Круглик Е.В., Садретдинова Э.Ш., Кохнюк Д.В. Эффективность криолиполиза в субментальной области в комплексной коррекции мягких тканей лица: субъективная и объективная оценка. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2020; 2: 57–61.
8. Manstein D., Laubach H., Watanabe K., et al. Selective cryolysis: a novel method of non-invasive fat removal. *Lasers Surg. Med.* 2008; 40 (9): 595–604.
9. Kaminer M., Weiss R.A., Newman J., et al. Visible cosmetic improvement with cryolipolysis: photographic evidence. Annual Meeting of the American Society for Dermatologic Surgery. 2009.
10. Dierickx C.C., Mazer J.M., Sand M., et al. Safety, tolerance, and patient satisfaction with noninvasive cryolipolysis. *Dermatol. Surg.* 2013; 39 (8): 1209–1216.
11. Kilmer S.L., Burns A.J., Zelickson B.D. Safety and efficacy of cryolipolysis for non-invasive reduction of submental fat. *Lasers Surg. Med.* 2016; 48 (1): 3–13.
12. Meyer P.F., Furtado A.C.G., Morais S.F.T., et al. Effects of cryolipolysis on abdominal adiposity of women. *Cryo Letters.* 2017; 38 (5): 379–386.

13. Hwang I.C., Kim K.K., Lee K.R. Cryolipolysis-induced abdominal fat change: Split-body trials. PLoS One. 2020; 15 (12): e0242782.
14. De Gusmão P.R., Canella C., de Gusmão B.R., et al. Cryolipolysis for local fat reduction in adults from Brazil: a single-arm intervention study. J. Cosmet. Dermatol. 2020; 19 (11): 2898–2905.
15. Leal Silva H., Carmona Hernandez E., Grijalva Vazquez M., et al. Noninvasive submental fat reduction using colder cryolipolysis. J. Cosmet. Dermatol. 2017; 16 (4): 460–465.
16. Rodopoulou S., Gavala M.-I., Keramidis E. Three-dimensional cryolipolysis for submental and lateral neck fat reduction. Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2020; 8 (4): e2789.
17. Garibyan L., Sipprell W.H. 3rd, Jalian H.R., et al. Three-dimensional volumetric quantification of fat loss following cryolipolysis. Lasers Surg. Med. 2014; 46 (2): 75–80.
18. Li M.K., Mazur C., DaSilva D., et al. Use of 3-dimensional imaging in submental fat reduction after cryolipolysis. Dermatol. Surg. 2018; 44 (6): 889–892.
19. Bernstein E.F., Bloom J.D. Safety and efficacy of bilateral submental cryolipolysis with quantified 3-dimensional imaging of fat reduction and skin tightening. JAMA Facial Plast. Surg. 2017; 19 (5): 350–357.
20. Jain M., Savage N.E., Spiteri K., Snell B.J. A 3-dimensional quantitative analysis of volume loss following submental cryolipolysis. Aesthet. Surg. J. 2020; 40 (2): 123–132.
21. Vanaman M., Fabi S.G., Cox S.E. Neck rejuvenation using a combination approach: our experience and a review of the literature. Dermatol. Surg. 2016; 42 (2): 94–100.
22. Круглик Е.В., Лихтинова А.Н., Саромыцкая А.Н., и др. Применение криолиполиза для контурной пластики тела в виде монотерапии и в комбинации с другими методами эстетической коррекции. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19 (5): 771–780.
23. Чеботарева Ю.Ю., Губанова Е.И. Коррекция жировых отложений субментальной области методом криолиполиза. Личный опыт и авторская классификация, адаптированная для быстрой оценки и предварительного определения количества процедур. Аппаратная косметология. 2019; 3 (4): 206–212.
24. ASDS Survey on Dermatologic Procedures. American Society for Dermatologic Syrgery. 2018. <https://www.asds.net/medical-professionals/practice-resources/asds-survey-on-dermatologic-procedures>.
25. Юсова Ж.Ю. CoolMini аппликатор в комбинированном протоколе эстетической коррекции субментальной области лица. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2020; 1: 94.
26. Abboud S., Hachem J.P. Heat shock lipolysis: radiofrequency combined with cryolipolysis for the reduction of localized subcutaneous fat. Dermatol. Res. Pract. 2020; 4093907.
27. Faulhaber J., Sandhofer M., Weiss C., et al. Effective noninvasive body contouring by using a combination of cryolipolysis, injection lipolysis, and shock waves. J. Cosmet. Dermatol. 2019; 18 (4):1014–1019.
28. Leal Silva H., Carmona Hernandez E., Grijalva Vazquez M., et al. Noninvasive submental fat reduction using colder cryolipolysis. J. Cosmet. Dermatol. 2017; 16 (4): 460–465.
29. Hedayati B., Juhász M., Chu S., Mesinkovska N.A. Adverse events associated with cryolipolysis: a systematic review of the literature. Dermatol. Surg. 2020; 46 (1): 8–13.
30. Coleman S.R., Sachdeva K., Egbert B.M., et al. Clinical efficacy of noninvasive cryolipolysis and its effects on peripheral nerves. Aesthetic. Plast. Surg. 2009; 33 (4): 482–488.
31. Klein K.B., Bachelor E.P., Becker E.V., Bowes L.E. Multiple same day cryolipolysis treatments for the reduction of subcutaneous fat are safe and do not affect serum lipid levels or liver function tests. Lasers Surg. Med. 2017; 49 (7): 640–644.
32. Stroumza N., Gauthier N., Senet P., et al. Paradoxical adipose hypertrophy (PAH) after cryolipolysis. Aesthet. Surg. J. 2018; 38 (4): 411–417.
33. Khan M. Complications of cryolipolysis: paradoxical adipose hyperplasia (PAH) and beyond. Aesthet. Surg. J. 2019; 39 (8): NP334–NP342.
34. Ladha M., Poelman S. Cryolipolysis-induced morphea. JAAD Case Rep. 2019; 5 (4): 300–302.
35. Lee S.J., Kim Y.J., Park J.B., et al. A case of motor neuropathy after cryolipolysis of the arm. J. Cosmet. Laser Ther. 2016; 18 (7): 403–404.

Review of the Effectiveness and Safety of Cryolipolysis Procedure in World Practice

E.V. Kruglik

VIP Clinic, Moscow

Contact person: Ekaterina V. Kruglik, ekaterinakruglik@mail.ru

This article is devoted to the description of the cryolipolysis procedure. The most complete review of international studies studying the effectiveness and safety of this procedure is presented. The results of the procedure are discussed, as well as possible undesirable effects.

Key words: cryolipolysis, efficacy, safety, undesirable effects



Обзор номенклатур дерматозов вульвовагинальной области

С.И. Суркичин, к.м.н., Р.Ю. Майоров

Адрес для переписки: Сергей Иванович Суркичин, surkichinsi24@mail.ru

Для цитирования: Суркичин С.И., Майоров Р.Ю. Обзор номенклатур дерматозов вульвовагинальной области. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 80–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-80-84

Для эффективного проведения дифференциальной диагностики, постановки правильного диагноза необходимо знание номенклатуры патологий. На протяжении длительного времени существовали различные классификации дерматозов вульвы, которые ранее назывались дистрофическими процессами. В 1987 г. на съезде Международного общества по изучению болезней вульвы (ISSVD) была предложена новая классификация этих поражений. В связи с большой вариабельностью и разночтениями между клиническими и гистологическими диагнозами в 1993 г. ISSVD и Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) была разработана и принята новая классификация заболеваний вульвы, в основе которой лежат патоморфологические изменения тканей наружных женских половых органов. В 2003 г. ВОЗ выделила два типа VIN – кондиломатозный/базалиомный и простой. В 2004 г. ISSVD приняло решение об отказе от использования термина VIN I, так как клинико-морфологические характеристики данного поражения не подтверждают его роль в развитии рака вульвы. ISSVD классифицирует VIN на обычный и дифференцированный типы. В 2006 г. ISSVD предложило гистологическую номенклатуру дерматозов вульвы, а в 2011 г. на XXI съезде – клиническую. На современном этапе по-прежнему отсутствует единая классификация заболеваний наружных половых органов. Для разработки клинико-морфологической классификации, охватывающей многообразные процессы, которая позволила бы поставить четкий диагноз, необходимо дальнейшее накопление материала.

Ключевые слова: номенклатура, классификация, склероатрофический лишай, красный плоский лишай, псориаз, кандидоз, CO₂-лазер, PRP, диспареуния, дизурия, зуд

Введение

Вульва является крайне сложной анатомической областью, так как имеет достаточно специфическую топографию, которая включает несколько анатомических структур. Вследствие сложных морфологических и функциональных особенностей вульва подвержена широкому спектру заболеваний (как инфекционных, так и неинфекционных). Зачастую поражения вульвы являются частью генерализованного патологического процесса с высыпаниями (атопический дерматит, псориаз, экзема), затрагивающими другие анатомические области. Некоторые дерматозы характерны только для аногенитальной зоны, например плазмноклеточный вульвит Зуна, другие проявляются и на вульве, и на иных областях кожи, однако

вульва является для таких категорий дерматозов (например, склероатрофический лишай) самой распространенной локализацией.

Диагностика заболеваний вульвы может быть затруднена, так как классическое течение дерматозов изменяется вследствие ряда особенностей данной области: разная степень кератинизации эпителия, окклюзия и мацерация кожным салом, потом и вагинальным отделяемым, высокий рН кожи (результат расщепления мочевой кислоты бактериальными уреазамы с образованием аммиака), трение [2].

Для эффективного проведения дифференциальной диагностики, постановки правильного диагноза необходимо знание номенклатуры патологий. Дерматологическая классификация дерматозов вульвы включает восемь групп нозологий:



- 1) неинфекционные дерматозы;
- 2) инфекционные дерматозы;
- 3) дерматомикозы;
- 4) кератозы;
- 5) нарушения пигментации кожи;
- 6) новообразования;
- 7) дерматозоонозы;
- 8) болезни желез кожи.

На протяжении длительного времени существовали различные классификации дерматозов вульвы, которые ранее назывались дистрофическими процессами. В 1987 г. на съезде Международного общества по изучению болезней вульвы (ISSVD) была предложена новая классификация этих поражений. Прежний термин «дистрофии» был заменен на «неопухольевые эпителиальные поражения кожи и слизистой оболочки вульвы». Появились новые определения: плоскоклеточная гиперплазия, склероатрофический лишай и другие дерматозы [1].

В связи с большой вариабельностью и разночтениями между клиническими и гистологическими диагнозами в 1993 г. специалистами ISSVD и Международного общества по гинекологической патологии (ISGP) была разработана и принята новая классификация заболеваний вульвы, в основе которой лежат патоморфологические изменения тканей наружных женских половых органов [3].

Патоморфологическая классификация дерматозов вульвы (1993)

I. Доброкачественные поражения вульвы:

- склероатрофический лишай;
- плоскоклеточная гиперплазия;
- другие дерматозы.

II. Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN).

1. Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия:

- VIN I – легкая дисплазия вульвы;
- VIN II – умеренно выраженная дисплазия вульвы;
- VIN III – тяжелая дисплазия и рак *in situ*.

2. Неплоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия:

- болезнь Педжета;
- меланома *in situ*.

III. Инвазивный рак.

Наряду с этой классификацией, получившей достаточно широкое распространение, используются и другие.

Классификация Реймонда Х. Кауфманна солитарных доброкачественных новообразований вульвы

1. Эпидермального происхождения:

- аногенитальные бородавки;
- контагиозный моллюск;
- акрохордон;
- себорейный кератоз;
- невус;
- кератоакантома.

2. Происходящие из придатков кожи:

- гидроаденома;
- аденома сальной железы;
- базальноклеточный рак.

3. Мезодермального происхождения:

- фиброма;
- липома;
- нейрофиброма;
- лейомиома;
- гранулезоклеточная опухоль;
- гемангиома;
- пиогенная гранулема;
- лимфангиома;
- другие мезодермальные опухоли;
- полипы.

4. Опухоли, происходящие из больших и малых желез преддверия.

5. Опухоли, происходящие из мочеиспускательного канала.

В 2003 г. ВОЗ выделила два типа VIN – кондиломатозный/базалиомный и простой.

В 2004 г. ISSVD приняло решение об отказе от использования термина VIN I, так как клинико-морфологические характеристики данного поражения не подтверждают его роли в развитии рака вульвы. ISSVD классифицирует VIN на обычный и дифференцированный типы.

В 2005 г. Medeiros и соавт. предложили, подобно цитологической классификации шейки матки Bethesda, разделение на низкодифференцированные вульварные интраэпителиальные поражения (high-grade VILs) и высокодифференцированные вульварные интраэпителиальные поражения (low-grade VILs) [4–6].

Классификации вульварной интраэпителиальной неоплазии

1. Классификация ВОЗ (2003):

- VIN I, II, III (кондиломатозный/базалиомный тип);
- VIN I, II, III (простой тип).

2. Классификация ISSVD (2004):

- VIN II, обычный тип;
- кондиломатозный тип;
- базалиомный тип;
- смешанный тип;
- VIN III, дифференцированный тип.

3. Классификация Medeiros и соавт. (2005):

- высокодифференцированные вульварные интраэпителиальные поражения (low-grade VILs);
- низкодифференцированные вульварные интраэпителиальные поражения (high-grade VILs).

В 2006 г. Международным обществом по изучению болезней вульвы и влагалища (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) в целях стандартизации номенклатуры неинфекционных заболеваний данной области была предложена их гистологическая классификация. Авторы номенклатуры подчеркнули важность сопоставления патоморфологии и клинических проявлений [7–9] (табл. 1).

В 2011 г. на XXI Всемирном конгрессе ISSVD была представлена новая клиническая классификация дерматозов вульвы [10–13]. Основные критерии данной классификации – морфология и цвет элементов (табл. 2).



Таблица 1. Патоморфологические изменения при заболеваниях вульвы (ISSVD, 2006)

| Морфологическая характеристика | Перечень дерматозов |
|--------------------------------|---|
| Спонгиоз | Атопический дерматит Аллергический дерматит Простой (ирритантный) дерматит |
| Акантоз | Псориаз Очаговый нейродермит (лишай Видаля): ■ первичный; ■ вторичный, на фоне зудящих дерматозов (склеротического и атрофического лишая, красного плоского лишая) или других заболеваний вульвы |
| Лихеноидный инфильтрат | Склерозирующий и атрофический лишай Красный плоский лишай |
| Гомогенизация дермы/склероз | Склерозирующий и атрофический лишай |
| Субэпидермальные полости | Пемфигоид слизистых оболочек Линейный IgA-дерматоз |
| Акантолиз | Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка (болезнь Гужеро – Хейли – Хейли) Фолликулярный дискератоз (болезнь Дарье) |
| Гранулематозное воспаление | Болезнь Крона Гранулематозный вульвит |
| Васкулопатия | Афтозные язвы Болезнь Бехчета Плазмноклеточный вульвит (вульвит Зуна) |

Таблица 2. Клиническая классификация проявлений в области вульвы при дерматологических нарушениях ISSVD, 2011 (по [13])

| Характер поражения | Перечень дерматозов |
|--|---|
| <i>Высыпания, не отличающиеся по цвету от окружающих тканей</i> | |
| Папулы и узлы цвета кожи | 1. Папилломатоз преддверия влагалища и малых половых губ 2. Контагиозный моллюск 3. Бородавки (ВПЧ) 4. Рубец 5. Внутриэпителиальная неоплазия вульвы 6. Акрохордон 7. Невус (внутридермальный тип) 8. Муцинозные кисты преддверия и малых половых губ 9. Эпидермальная киста 10. Гидраденома 11. Киста и опухоль бартолиновой железы 12. Сирингома 13. Базальноклеточная карцинома |
| Бляшки телесного цвета | 1. Простой хронический лишай и другие лихенифицированные заболевания 2. Внутриэпителиальная неоплазия вульвы |
| <i>Высыпания красного цвета: пятна и очаги лихенификации</i> | |
| Явления экзематизации и лихенификации | 1. Аллергический контактный дерматит 2. Ирритантный контактный дерматит 3. Атопический дерматит 4. Экзематозные изменения, сочетающиеся с другими заболеваниями вульвы 5. Заболевания, клинически имитирующие экзему (кандидоз, болезнь Хейли – Хейли и экстратаммарная болезнь Педжета) 6. Простой хронический лишай (лихенификация без предшествующих поражений кожи) 7. Лихенификация, сочетающаяся с зудящим дерматозом |
| Красные пятна и очаги лихенификации без нарушения целостности эпителия (включая микровезикуляцию и мокнутие, формирование корок, трещин) | 1. Кандидоз 2. Псориаз 3. Внутриэпителиальная неоплазия вульвы 4. Красный плоский лишай 5. Плазмноклеточный вульвит Зуна 6. Бактериальная инфекция мягких тканей (целлюлит и ранний некротизирующий фасциит) 7. Экстратаммарная болезнь Педжета |
| <i>Высыпания красного цвета: папулы и узлы</i> | |
| Папулы | 1. Фолликулит 2. Бородавки (инфекция ВПЧ) 3. Ангиокератома 4. Контагиозный моллюск с явлениями воспаления 5. Гнойный гидраденит (ранние поражения) 6. Болезнь Хейли – Хейли |



Окончание табл. 2

| | |
|--|--|
| Узлы | <ol style="list-style-type: none"> 1. Фурункулы 2. Бородавки (инфекция ВПЧ) 3. Узловатая почесуха 4. Внутриэпителиальная неоплазия вульвы 5. Контагиозный моллюск с явлениями воспаления 6. Карункул уретры 7. Гнойный гидраденит 8. Гидраденома 9. Воспаленная эпидермальная киста 10. Абсцесс протока бартолиновой железы 11. Плоскоклеточный рак 12. Меланома (амеланотический тип) |
| <i>Высыпания белого цвета</i> | |
| Белые папулы и узлы | <ol style="list-style-type: none"> 1. Пятна Фордайса 2. Контагиозный моллюск 3. Бородавки (инфекция ВПЧ) 4. Рубцы 5. Внутриэпителиальная неоплазия вульвы 6. Плоскоклеточный рак 7. Милиум 8. Эпидермальная киста 9. Болезнь Хейли – Хейли |
| Пятна и бляшки | <ol style="list-style-type: none"> 1. Витилиго 2. Склероатрофический лишен 3. Поствоспалительная гипопигментация 4. Лихенифицированные заболевания 5. Красный плоский лишай 6. Внутриэпителиальная неоплазия вульвы 7. Плоскоклеточный рак |
| <i>Высыпания темного цвета (коричневые, голубые, серые или черные)</i> | |
| Пятна | <ol style="list-style-type: none"> 1. Меланоцитарный невус 2. Меланоз вульвы (лентигиноз вульвы) 3. Поствоспалительная гиперпигментация 4. Красный плоский лишай 5. Черный акантоз 6. Меланома <i>in situ</i> |
| Папулы и узлы | <ol style="list-style-type: none"> 1. Меланоцитарный невус (в том числе с клинической или гистологической атипией) 2. Бородавки (инфекция ВПЧ) 3. Внутриэпителиальная неоплазия вульвы 4. Себорейный кератоз 5. Ангиокератома 6. Гидраденома 7. Меланома |
| <i>Пузырьки (везикулы) и пузыри</i> | |
| Везикулы и пузыри | <ol style="list-style-type: none"> 1. Герпесвирусные инфекции (простой герпес, опоясывающий герпес) 2. Экзема 3. Буллезный склероатрофический лишен 4. Лимфангиома циркумскриптум (лимфангиэктазия) 5. Иммунные буллезные нарушения (рубцовый пемфигоид, фиксированная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, пузырчатка) |
| Пустулы | <ol style="list-style-type: none"> 1. Кандидоз 2. Фолликулит |
| <i>Эрозии и язвы</i> | |
| Эрозии | <ol style="list-style-type: none"> 1. Экскориации 2. Эрозивный красный плоский лишай 3. Трещины, возникающие на нормальных тканях (идиопатические, связанные с половым актом) 4. Трещины, возникающие на тканях, пораженных дерматозом (кандидоз, простой лишай, псориаз, болезнь Крона и др.) 5. Интраэпителиальная неоплазия вульвы (эрозивный вариант) 6. Вскрывшиеся везикулы, буллы и пустулы 7. Экстратаммарная болезнь Педжета |
| Язвы | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ссадины (связанные с экземой, простым хроническим лишаем) 2. Афтозные язвы 3. Болезнь Крона 4. Герпесвирусная инфекция 5. Изъязвленный плоскоклеточный рак 6. Первичный сифилис (шанкр) |
| <i>Диффузный отек наружных половых органов</i> | |
| Цвета нормальной кожи | <ol style="list-style-type: none"> 1. Болезнь Крона 2. Идиопатическая лимфатическая аномалия (врожденная болезнь Милроя) 3. Постлучевая и послеоперационная лимфатическая обструкция 4. Постинфекционные отеки 5. Поствоспалительный отек |
| С явлениями эритемы | <ol style="list-style-type: none"> 1. Венозная непроходимость (например, при беременности и в родах) 2. Целлюлит 3. Воспаленная киста/абсцесс протока бартолиновой железы 4. Болезнь Крона 5. Незначительный отек вульвы, который может возникнуть при любом воспалительном дерматозе вульвы |



Заключение

Основная проблема в изучении дерматозов аногенитальной области заключается в многообразии клинических проявлений одного и того же заболевания, обусловленном сложной спецификой тканевого строения и топографии. К сожалению, в настоящее время нет единой номенклатуры заболеваний

вульвы. Чтобы свести воедино клинические и патоморфологические классификации, необходимо дальнейшее изучение данной проблемы. Для разработки качественной клинико-морфологической классификации, охватывающей все многообразие процессов в аногенитальной области, необходимо дальнейшее накопление материала. ●

Литература

1. Бидус М.А. и др. Клиническая онкогинекология: руководство в 3 т. Под ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана. Пер. с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. М.: Рид Элсивер, 2011.
2. Смирнова И.О. Неинфекционные дерматозы вульвы: диагностика, лечение: иллюстрированное руководство для врачей. Под ред. И.О. Смирновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
3. Манухин И.Б., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. Заболевания наружных половых органов у женщин: руководство для врачей. М., 2002.
4. Чулкова Е.А. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний вульвы с применением 20% мази Аласенс: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
5. Cohen P.A., Anderson L., Eva L., Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2019; 29: 821–828.
6. Dasgupta S., Ewing-Graham P.C., Swagemakers S.M.A., et al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma – histology and biomarkers: a systematic review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2020; 147: 102866.
7. Rakislova N., Alemany L., Clavero O., et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia-like and lichen sclerosus-like lesions in HPV-associated squamous cell carcinomas of the vulva. *Am. J. Surg. Pathol.* 2018; 42: 828–835.
8. Day T., Bowden N., Jaaback K., et al. Distinguishing erosive lichen planus from differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2016; 20: 174–179.
9. Watkins J.C., Howitt B.E., Horowitz N.S., et al. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. *Mod. Pathol.* 2017; 30 (3): 448–458.
10. Day T., Marzol A., Pagano R., et al. Clinicopathologic diagnosis of vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar aberrant maturation. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2020; 24: 317–329.
11. Rivero R.C., Garcia D., Hammes L.S., et al. Carcinogenesis of vulvar lesions: morphology and immunohistochemistry evaluation. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2017; 21 (1): 73–77.
12. Lynch P.J. et al. Vulvar lesions: differential diagnosis of red lesions, 2007.
13. Lynch P.J., Moyal-Barracco M., Scurry J., Stockdale C. 2011 ISSVD terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2012; 16 (4): 339–344.

Overview of Nomenclatures of Dermatoses of the Vulvovaginal Region

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

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Sergey I. Surkichin, surkichinsi24@mail.ru

For the effective differential diagnosis and correct diagnosis, it is necessary to have the knowledge of the nomenclature of pathologies. For a long time there have been various classifications of vulvar dermatoses, which were previously called dystrophic processes. In 1987, at the congress of the International Society for the Study of Vulvar Diseases (ISSVD), a new classification of these lesions was proposed. In 1993, due to the large variability and discrepancies between clinical and histological diagnoses the International Society for the Study of Vulva and Vaginal Diseases (ISSVD) and the International Society for Gynecological Pathology (ISGP) have developed and adopted the new classification of vulva diseases based on pathomorphological changes in the tissues of the external female genital organs. In 2003 WHO has identified two types of VIN – condylomatous/basal and simple. In 2004, ISSVD decided to abandon the use of the term VIN1, since the clinical and morphological characteristics of this lesion do not confirm its role in the development of vulvar cancer. ISSVD classifies VIN into regular and differentiated types. In 2006, ISSVD proposed the histological nomenclature of vulvar dermatoses, and in 2011, at the XXI Congress, the clinical one. At the present stage, there is still no unified classification of the external genitalia diseases. In order to develop the clinical and morphological classification covering diverse processes that would make it possible to make a clear diagnosis, further accumulation of material is necessary.

Key words: nomenclature, classification, sclerotropic lichen, lichen planus, psoriasis, candidiasis, CO₂ laser, PRP, dyspareunia, dysuria, itching



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



¹ Клинический
кожно-венерологический
диспансер
Министерства
здравоохранения
Краснодарского края

² Центральная
государственная
медицинская академия
Управления
делами Президента
Российской Федерации,
Москва

Вторичная неэффективность ГИБП и пути ее решения в реальной клинической практике на примере перехода на гуселькумаб

А.А. Хотко, к.м.н.¹, М.Ю. Помазанова¹, Л.С. Круглова, д.м.н.²

Адрес для переписки: Алкес Асланчериевич Хотко, alkes@inbox.ru

Для цитирования: Хотко А.А., Помазанова М.Ю., Круглова Л.С. Вторичная неэффективность ГИБП и пути ее решения в реальной клинической практике на примере перехода на гуселькумаб. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 86–94.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-86-94

В статье представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) устекинумаба и гуселькумаба.

Эффект ускользания, или вторичная неэффективность ГИБП, определяет необходимость смены тактики ведения пациентов, в том числе переключение на другой ГИБП. В клинической практике это достаточно сложная задача, которая прежде всего касается выбора следующего препарата. Переключение на препарат той же группы считается эффективным. Несмотря на принадлежность к одному семейству, данные препараты имеют разное молекулярное строение, механизм действия, фармакодинамику и фармакокинетику.

Если предыдущее лечение было прекращено из-за развития побочных эффектов, рекомендуется переводить пациентов на препараты другой группы.

Гуселькумаб является первым представителем ингибиторов интерлейкина 23. Он имеет ряд преимуществ перед существующей на сегодняшний день терапией. Согласно данным прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований, гуселькумаб превосходит по эффективности в краткосрочной и, что особенно важно, в долгосрочной перспективе большинство ГИБП, в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли α секукинумаб и устекинумаб. В исследованиях фазы III VOYAGE 1 и 2, исследовании ECLIPSE показано, что уже к 16-й неделе терапии гуселькумаб позволяет достигать полного (PASI 100) и почти полного (PASI 90) очищения кожи у 37,4 и 73,3% пациентов с последующим нарастанием их числа к 24-й неделе до 44,4 и 80,2% и удержанием эффекта в течение четырех лет у 51,7 и 84,0% соответственно.

Терапия гуселькумабом характеризуется благоприятным профилем безопасности, сопоставимым с устекинумабом. В ходе рандомизированных контролируемых исследований фазы III получены данные о высокой безопасности препарата и отсутствии существенных рисков в отношении развития серьезных инфекций, сердечно-сосудистых событий, злокачественных новообразований или суицидальных наклонностей. Препарат эффективен при недостаточном ответе на адалимумаб и устекинумаб.

В качестве примера приведены два клинических случая применения гуселькумаба у пациентов с тяжелым псориазом, коморбидной патологией, вторичной неэффективностью устекинумаба. У всех пациентов удалось достичь PASI 90/100. Нежелательные явления не отмечались.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, интерлейкин 23, устекинумаб, гуселькумаб, эффективность, PASI 90, PASI 100, ускользание эффекта



Введение

В развитии псориаза генетический компонент составляет 60–70%, на средовые факторы приходится около 40%. Именно поэтому псориаз относится к полигенным заболеваниям, при котором один и тот же фенотип может определяться различными генами. На настоящий момент времени идентифицировано более 100 генов, расположенных на восьми различных хромосомах, ассоциированных с развитием псориаза. Эти генные локусы получили название «гены предрасположенности к псориазу» (psoriasis susceptibility genes) [1].

Псориаз является управляемым цитокинами заболеванием. Доказано, что выраженная пролиферация Т-лимфоцитов предшествует повышенной пролиферации кератиноцитов и акантозу, однако последующая миграция Т-клеток из дермы в эпидермис связана с гиперпролиферацией кератиноцитов [2, 3].

Ведущая роль отводится иммуноопосредованному воспалению, которое реализуется через сложные механизмы взаимодействия кератиноцитов с клетками системы врожденного (миелоидные и плазмочитарные клетки, дендритные клетки, макрофаги, НК- и НК-Т-клетки) и адаптивного иммунитета (Т-лимфоциты). От степени иммунологических нарушений, дисбаланса цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий зависит тяжесть течения и исход заболевания [4, 5].

Кератиноциты конститутивно экспрессируют интерлейкин 18 (ИЛ-18) мРНК. Этот цитокин в небольших количествах выявляется в цитоплазме базальных кератиноцитов нормальной кожи. При псориазе его количество в кератиноцитах резко возрастает. При активации форболмиристатацетатом, липополисахаридом или контактным сенсибилизатором DNCB кератиноциты синтезируют биологически активный ИЛ-18, способный индуцировать образование в мононуклеарах крови интерферона γ (ИФН- γ) [6]. В воспаленной коже кератиноциты синтезируют практически все провоспалительные цитокины, в частности ИЛ-1 β , количество которого в очагах поражения существенно выше, чем в непораженных участках [7]. В воспаленной коже кератиноциты синтезируют хемокины и цитокины CXCL8, CXCL20, ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-20, ИЛ-23, ИФН- γ , привлекающие к псориазическому очагу практически все клетки иммунной системы [8, 9].

Выбор метода лечения прежде всего зависит от тяжести псориазического процесса, локализации поражения, значимых сопутствующих заболеваний (коморбидностей), эффективности предыдущих методов и предпочтений пациента [10].

Раннее начало терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) способно улучшить отдаленные исходы псориаза. Данные, полученные при изучении иммуноопосредованных заболеваний (включая болезнь Крона, ревматоидный артрит), свидетельствуют, что раннее начало системной тера-

пии имеет важное значение для улучшения результатов лечения и прогноза [11, 12].

Ранний старт терапии ГИБП у пациентов с псориазом с целью достижения полного очищения кожи может рассматриваться как рациональный подход для сдерживания повреждений, связанных с системным воспалением, предотвращения будущих изменений, связанных с системным воспалением, в том числе развития коморбидных состояний, модифицирования течения заболевания, уменьшения его бремени [11–13].

Согласно действующим в Российской Федерации клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) (доступно на <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866>, дата обращения 23.07.2020), ГИБП применяются:

- при среднетяжелом и тяжелом бляшечном псориазе;
- в случаях, если системные иммуносупрессоры или фототерапия оказываются недостаточно эффективными или у пациента развивается непереносимость или имеются противопоказания для их применения.

В Российской Федерации зарегистрированы четыре класса ГИБП по показанию «бляшечный (вульгарный) псориаз»: ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ингибиторы ИЛ-17, ИЛ-12/23 и ИЛ-23.

В 2009 г. в РФ для лечения среднетяжелого, тяжелого псориаза и псориазического артрита был зарегистрирован устекинумаб. Это полностью гуманизированное моноклональное антитело, действующее против ИЛ-12p40, который является общей субъединицей ИЛ-12 и ИЛ-23. Данный препарат нейтрализует активность и ИЛ-12, и ИЛ-23, блокируя их взаимодействие с ИЛ-12 β 1, что приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A и ФНО- α [14].

Эффективность устекинумаба в лечении псориаза была изучена в двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях PHOENIX 1 (n = 766) и PHOENIX 2 (n = 1230), в которых препарат назначали при среднетяжелом и тяжелом псориазе в дозе 45 или 90 мг каждые три месяца после индукционной дозы на нулевой и четвертой неделях.

В исследовании PHOENIX 1 на 12-й неделе 75, 90 и 100 баллов по индексу тяжести и распространенности псориазического процесса (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) при дозе устекинумаба 45 мг достигли 67,1, 41,6 и 12,5% пациентов, при дозе 90 мг – 66,4, 36,7 и 10,9% соответственно. На 28-й неделе PASI 75, PASI 90 и PASI 100 зафиксированы у 71,2, 49,2 и 20,8% получавших устекинумаб в дозе 45 мг и 78,6, 55,6 и 29,2% применявших его в дозе 90 мг [15].

Исследование PHOENIX 2 проводилось на базе 70 медицинских центров Северной Америки и Европы. Его отличительной чертой стала оценка интенсификации режима введения препарата у имев-



ших частичный ответ на терапию. Так, на 28-й неделе терапии частичный ответ ($50 < \text{PASI} < 75$) отмечался у 22,7% в группе устекинумаба 45 мг и у 15,8% в группе устекинумаба 90 мг. У пациентов имели место более высокая масса тела и неэффективность как минимум одного системного препарата (стандартный или ГИБП). Согласно дизайну исследования, частичные ответчики с 28-й по 52-ю неделю стали получать устекинумаб в дозе 90 мг один раз в два месяца. В результате PASI 75 у них был достигнут в гораздо большем числе случаев по сравнению с теми, кто получал устекинумаб в той же дозе, но один раз в три месяца (68,8 vs 33,3%) [16]. К 244-й неделе наблюдения PASI 75 сохранялся у 76,5% получавших устекинумаб в дозе 45 мг и 78,6% – в дозе 90 мг, PASI 90 – у 50,0 и 55,5% соответственно [17].

При первичной неэффективности ГИБП, появлении антител, развитии нежелательных явлений или других веских причинах больных переводят с одного биологического препарата на другой. Это может быть смена как группы ГИБП, так и препарата внутри одной и той же группы. Регулярное появление все более эффективных и менее затратных биологических препаратов, высокие ожидания пациентов от лечения привели к широкому распространению этого метода в повседневной практике дерматологов.

Ранее полагали, что перед назначением нового препарата необходимо выждать, пока не завершится вымывание предыдущего, что по времени должно было превышать период полувыведения препарата в четыре раза [18]. Однако в настоящее время считается, что если причиной смены ГИБП является его неэффективность, то не следует дожидаться окончания периода его вымывания из организма. Вместе с тем в случае, когда причиной смены препарата послужили развившиеся побочные эффекты, выжидательную тактику следует соблюдать [19].

Эффективность переключения между препаратами внутри группы обусловлена тем, что, несмотря на принадлежность к одному семейству, они имеют совершенно разное молекулярное строение, механизм действия, фармакодинамику и фармакокинетику.

Если предыдущее лечение было прекращено из-за развития побочных эффектов, рекомендуется перевод больных на препараты другой группы.

Развитие первичной неэффективности, обусловленной генетическими особенностями реципиента, преодолевается с помощью изменения дозы или режима дозирования ГИБП, комбинации с низкими дозами метотрексата, смены одного ГИБП на другой. Возможно также развитие вторичной неэффективности, или эффекта ускользания, главной причиной которого является выработка нейтрализующих антител к препарату, что в большей степени касается ингибиторов ФНО- α , особенно в долгосрочной перспективе [20, 21].

Согласно результатам многочисленных наблюдений, почти у трети получавших инфликсимаб в течение одного года эффективность терапии снижалась на 30%. Иная картина отмечалась при применении устекинумаба, эффект которого сохранялся на протяжении пяти лет [22].

Представитель нового класса ГИБП гуселькумаб – моноклональное человеческое антитело типа иммуноглобулин 1 λ , которое селективно связывается с белком ИЛ-23 с высокой специфичностью и аффинностью. ИЛ-23 – регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, миграцию и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток, например Th17 и Tc17, и незрелых субпопуляций иммунных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-22, участвующих в воспалительном каскаде. В исследованиях *in vivo* показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку этих цитокинов. В присутствии ИЛ-23 повышается выживаемость Th17-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 и родственные ему цитокины. Кроме того, ИЛ-23 вызывает фенотипические и функциональные изменения Т-регуляторных клеток, способствующих повышению продукции воспалительных цитокинов, таких как ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-17A и ИЛ-22 [23, 24]. Именно поэтому ИЛ-23 считается ключевым цитокином в патогенезе псориаза. Это подтверждается его высоким содержанием как в сыворотке крови, так и в коже, взятой из псориатических очагов [25, 26].

Гуселькумаб позволял достигать PASI 100, PASI 90, а также PASI 75 уже к 16-й неделе терапии у 37,4, 73,3 и 91,2% пациентов с последующим возрастанием доли последних к 24-й неделе до 44,4, 80,2 и 71,2% и удержанием достигнутых показателей в течение четырех лет у 55,7% (49,1% на 52-й неделе), 82,2% (79,7%) и 94,1% (93,8%) соответственно [27, 28]. По эффективности гуселькумаб превосходил адалимумаб и устекинумаб у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом, в том числе у недостаточно ответивших на терапию данными препаратами.

В исследованиях фазы III VOYAGE 1 и 2 показано, что на 16-й и 24-й неделях гуселькумаб превосходил адалимумаб по количеству достигших PASI 75, PASI 90 и PASI 100, а также по количеству достигших полного/почти полного очищения кожи по шкале глобальной оценки (Investigator Global Assessment – IGA) – IGA 0/1 [29].

На 16-й неделе PASI 90 был достигнут у 73,3% в группе гуселькумаба по сравнению с 49,7% в группе адалимумаба в исследовании VOYAGE 1 и 70,0 по сравнению с 46,8% в группе адалимумаба в исследовании VOYAGE 2 ($p < 0,001$ в обоих случаях) [27, 28].

В клинической практике одним из основных показателей эффективности ГИБП является выживаемость терапии. Применение гуселькумаба обеспечивает длительный и стойкий эффект. Так, до-



стижение PASI 90 и PASI 100 на первом, втором, третьем и четвертом году терапии составило 80,6, 83,3, 84,0, 84,3 и 49,7, 51,8, 51,8, 57,1% соответственно [30]. Эффект ускользания, или вторичная неэффективность ГИБП, обуславливает смену тактики ведения пациентов, в том числе переключение на другой генно-инженерный препарат. В клинической практике это достаточно сложная задача, которая прежде всего касается выбора следующего препарата. Решением может быть переключение на ГИБП с иным механизмом действия.

В исследованиях VOYAGE 1 и 2 у 73% пациентов, не достигших ответа на фоне 48-недельной терапии адалимумабом, отмечалось достижение PASI 90 после переключения на гуселькумаб [31].

В исследовании NAVIGATE прирост эффективности у пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб при переводе на гуселькумаб составил 27% ($p < 0,001$) при оценке доли достигших PASI 90 к 52-й неделе терапии [32, 33].

Таким образом, данные клинических исследований позволяют рекомендовать гуселькумаб в качестве препарата выбора при эффекте ускользания, или недостаточной эффективности ингибиторов ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ 12/23.

Гуселькумаб характеризуется низкой иммуногенностью. Доля пациентов, у которых появились антитела к препарату, составила 5,5%, при этом не было отмечено влияния антител к препарату на показатели эффективности и безопасности лечения [32].

В клинических исследованиях гуселькумаб продемонстрировал хороший профиль безопасности. Так, менее 3% пациентов прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений и менее 7% отметили возникновение серьезных нежелательных явлений. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции. При этом в клинических исследованиях не сообщалось о развитии у получавших гуселькумаб оппортунистических инфекций, реактивации туберкулеза или возникновении реакций гиперчувствительности [34].

В клинических исследованиях среднее время потери ответа по PASI 90 на терапию гуселькумабом составило 23 недели. После последней инъекции гуселькумаба у 36% пациентов сохранялся ответ по PASI 90, у 60% – по PASI 75 в течение 28 недель [28]. У 80% больных ответ по PASI 90 восстанавливался уже после трех введений гуселькумаба [35].

Клиническая практика и обсуждение ее результатов

Ниже приведены примеры конкретных клинических случаев.

Клинический случай 1. Пациентка И., 1958 г.р., болеет псориазом с 2018 г. Именно тогда впервые отметила высыпания на коже туловища, выраженные боли в суставах. Появление высыпаний связывает с перенесенным стрессом. С 2019 г. с регулярно-

Эффект ускользания, или вторичная неэффективность, обуславливает смену тактики ведения пациентов, в том числе переключение на другой генно-инженерный биологический препарат. В клинической практике это достаточно сложная задача, которая прежде всего касается выбора следующего препарата.

Решением может быть переключение на генно-инженерный биологический препарат с иным механизмом действия

стью один-два раза в год получала лечение в условиях стационара Краснодарского краевого клинического кожно-венерологического диспансера (ККВД).

Диагноз: псориаз вульгарный, прогрессирующая стадия.

Сопутствующие диагнозы: гипертоническая болезнь II стадии, риск 4-й, хроническая сердечная недостаточность 1-й степени, 2-го функционального класса по классификации выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%, ожирение 3-й степени.

Осложнения основного заболевания: псориазический артрит, полиартрит умеренной степени активности с поражением коленных, голеностопных, мелких суставов стоп, с энтезитами (ахиллово сухожилие), рентгенологическая стадия требует уточнения, функциональная недостаточность суставов 2-й степени, консолидированный перелом трети диафиза малоберцовой кости, неконсолидированный перелом медиальной лодыжки с небольшим смещением отломков, выраженный посттравматический круартроз 3-й степени, пяточная шпора, функциональная недостаточность суставов 3-й степени.

Пациентке были назначены метотрексат в дозе 20 мг, наружная терапия, фототерапия.

После приема метотрексата в дозе 20 мг еженедельно в течение трех месяцев с учетом коморбидности и незначительной динамики кожного и суставного процессов больной был назначен устекинумаб с инициацией согласно инструкции.

Через 18 месяцев от начала приема препарата пациентка отметила появление новых высыпаний, боли в области шейного отдела позвоночника.

Больная была госпитализирована в стационарное отделение ККВД.

Анализ крови: скорость оседания эритроцитов – 35 мм/ч, уровень С-реактивного белка – 40 мг/л.



Рис. 1. Пациентка И. до (А) и после терапии гуселькумабом (Б)

При осмотре: на коже волосистой части головы (затылочная область), туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности плеч, предплечий, локтевых суставов), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер, голеней, разгибательные поверхности коленных суставов) множественные инфильтрированные бляшки ярко-красного цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками, PASI – 35 баллов.

С учетом прогрессирования кожного процесса, суставного синдрома на фоне приема устекинумаба (эффект ускользания), наличия сопутствующих соматических заболеваний пациентке был назначен гуселькумаб (Тремфея) в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций. Вторая инъекция – через четыре недели после первой, последующие введения – один раз каждые восемь недель.

К 12-й неделе терапии гуселькумабом отмечена выраженная положительная динамика – достижение PASI 85. После четырех инъекций наблюдался пол-

ный регресс высыпаний – достижение PASI 100. В клиническом и биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. После десяти месяцев терапии ремиссия сохранялась, жалобы на боли в суставах отсутствовали (рис. 1).

Клинический случай 2. Пациентка Р., 1981 г.р. Считает, что больна с 1987 г., когда впервые появились высыпания на коже нижних конечностей. Обратилась к дерматологу по месту жительства, где был поставлен диагноз «псориаз».

В подростковом возрасте использовала народные методы лечения (отвар ржаной соломы), отмечала улучшение.

В 15 лет высыпания распространились на кожу волосистой части головы и туловища. Обращалась к дерматологу по месту жительства. Назначенные топические наружные средства способствовали улучшению состояния.

Системную патогенетическую терапию псориаза больная не получала. Суставной синдром не беспокоил.

В 2020 г. в связи с распространением высыпаний пациентка была госпитализирована в стационарное отделение ККВД в тяжелом состоянии. Диагноз: вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, PASI – 20 баллов. При осмотре: на коже волосистой части головы, туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности плеч, предплечий), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер, голеней) множественные инфильтрированные по периферии папулы и бляшки ярко-красного цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками.

С учетом тяжести, торпидности, давности течения заболевания пациентке был назначен устекинумаб с инициацией согласно инструкции.

Через шесть месяцев приема препарата больная отметила появление новых высыпаний.

При осмотре: на коже волосистой части головы (затылочная область), туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности плеч, предплечий, локтевых суставов), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер, голеней, разгибательные поверхности коленных суставов) множественные инфильтрированные бляшки ярко-красного цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками, PASI – 45 баллов. В связи с прогрессированием кожного процесса, суставного синдрома на фоне приема устекинумаба (эффект ускользания), наличием сопутствующих соматических заболеваний пациентке был назначен гуселькумаб (Тремфея) в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций. Вторая инъекция – через четыре недели после первой. В дальнейшем препарат вводили один раз каждые восемь недель.

После 16 недель лечения отмечены регресс высыпаний, отсутствие новых высыпаний, на месте разрешившихся элементов пятна вторичной гиперпигментации, отсутствие шелушения, достижение PASI 100 (рис. 2).

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ
И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ



Тремфрея — представитель нового класса иИЛ-23 — **обеспечивает превосходящий эффект** по влиянию на долю пациентов, достигших PASI 90 через год применения, в сравнении с адалимумабом **(+28%)** и секукинумабом **(+14%)^{1-2,*}**

Тремфрея обеспечивает **устойчивый эффект**: более **80%** пациентов удерживают ответ по PASI 90 через 5 лет терапии³

Благоприятный профиль безопасности в течение 5 лет: отсутствие признаков тяжелых инфекций, активации латентной туберкулезной инфекции, ВЗК³

* По достижению PASI 90 через год терапии

1. Blauvelt A, et al. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 405–417

2. Reich K. et al. The Lancet. volume 394, issue 10201, p831-839, Sep 07, 2019

3. Griffiths et al. Poster Presentation Coastal Dermatology Symposium 2020, October 15-16th

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФРЕЯ, ЛП-005686

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Тремфрея (гуселькумаб), раствор для подкожного введения. Показания к применению. Бляшечный псориаз. Препарат Тремфрея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. Псориатический артрит. Препарат Тремфрея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания.** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы. Бляшечный псориаз.** Рекомендуемая доза препарата Тремфрея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфрея рекомендуется применять в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. У пациентов с высоким риском повреждения суставов возможно рассмотреть применение препарата в дозе 100 мг с последующими введениями 1 раз каждые 4 недели. **Побочные действия.** Побочные действия препарата Тремфрея, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов с псориазом и в пострегистрационном периоде: **Инфекции и инвазии:** инфекции дыхательных путей, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, гастроэнтерит. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение активности трансаминаз, снижение числа нейтрофилов. **Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность, анафилактическая реакция. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь, крапивница. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** реакции в месте инъекции. **Особые указания.** Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфрея, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков хронической или острой инфекции (включая туберкулез) им следует обратиться за медицинской помощью. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфрея до момента разрешения инфекции. **Реакции гиперчувствительности.** При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфрея и инициирована соответствующая терапия. **Вакцинация.** У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея, живые вакцины не должны применяться. **Производитель.** Силарг АГ Хохштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58.



Рис. 2. Пациентка Р. до (А) и после терапии гуселькумабом (Б)

Обсуждение результатов. Препарат гуселькумаб активно внедряется в практику дерматовенерологов для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза. Особенно актуально использование данного препарата после ускользания эффекта от ранее проведенной генно-инженерной биологической терапии. Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность препарата гуселькумаб как у биоинвазивных пациентов, так и у пациентов, не ответивших на ингибитор ФНО- α . Гуселькумаб оказался высокоэффективным в отношении достижения PASI 90 и PASI 100 у пациентов с тяжелым псориазом, в том числе в сочетании с псориатическим артритом и сопутствующей коморбидной патологией. Лечение переносилось хорошо, нежелательных явлений не зарегистрировано. Данные клинических исследований и практический опыт применения препарата определяют выбор гуселькумаба как препарата с лучшим на текущий период времени профилем эффективности и безопасности, который возможно применять у пациентов с сочетанной коморбидной патологией.

Выводы

Гуселькумаб является первым представителем ингибиторов ИЛ-23 и имеет ряд преимуществ. Согласно данным метаанализа, гуселькумаб превосходит по эффективности в краткосрочной и, что особенно важно, в долгосрочной перспективе большинство ГИБП, в том числе ингибиторы ФНО- α секукинумаб и устекинумаб [21, 26]. Гуселькумаб эффективен не только в отношении бляшечного псориаза, но и псориаза проблемной локализации (псориаз волосистой части головы, псориаз ладоней и подошв, псориатическая ониходистрофия) и превосходит в этом адалимумаб. Благодаря своему механизму действия гуселькумаб практически не имеет противопоказаний и особых указаний, связанных с использованием ингибиторов ФНО- α (сердечная недостаточность, аутоиммунное или демиелинизирующее заболевание) и ингибиторов ИЛ-17 (воспалительное заболевание кишечника, кандидоз слизистых оболочек и кожи) [17]. Результаты клинических исследований гуселькумаба свидетельствуют о том, что он улучшает показатели качества жизни и трудоспособности, обладает благоприятным профилем безопасности. Терапия гуселькумабом характеризуется удобным режимом дозирования, а также низкими показателями иммуногенности и позволяет существенно повысить эффективность и переносимость проводимой терапии, в том числе у пациентов с недостаточным ответом на адалимумаб и устекинумаб. Гуселькумаб включен в российские клинические рекомендации РОДВК по ведению больных псориазом 2020 г. [27]. Препарат показан пациентам с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени с непрерывно-рецидивирующим характером течения (частота госпитализаций в связи с обострением кожного процесса более трех раз в год), выраженным нарушением качества жизни, отсутствием эффекта или плохой переносимостью/наличием противопоказаний для применения системных противовоспалительных препаратов (метотрексата, ацитретина, циклоспорина или ГИБП) или угрозой утраты трудоспособности и инвалидизации. Гуселькумаб эффективен у пациентов с псориазом ногтей, волосистой части головы, ладонно-подошвенной области. Эффективность препарата не зависит от веса пациентов. Опыт применения гуселькумаба в реальной клинической практике показал его высокую эффективность у пациентов с тяжелым бляшечным псориазом, проблемным псориазом, в том числе в сочетании с псориатическим артритом и другой коморбидной патологией. Долгосрочные данные (исследование VOYAGE 1 продолжительностью 204 недели) свидетельствуют об устойчивом поддержании высокого ответа по PASI 100, PASI 90, PASI 75, IGA 0, IGA 0/1 и, что не менее важно, по показателям качества жизни пациентов, что может определять выбор препарата с учетом хронического прогрессирующего течения заболевания. ●



Литература

1. Piruzian E., Bruskin S., Ishkin A., et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. *BMC Syst. Biol.* 2010; 4: 41.
2. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориагическая болезнь. М., 2014.
3. Abuabara K. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163 (3): 586–592.
4. Ахлупкина М.В., Свистунов А.А., Бакулев А.Л. и др. Особенности нарушений в системе цитокинов и липидного обмена у больных псориазом. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011; 2: 434–437.
5. Короткий Н.Г., Кашперова О.Г. Эффективность тимопрессина у больных с псориазом: клиническое и иммунологическое исследование. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2008; 2: 7–10.
6. Naik S.M., Cannon G., Burbach G.J., et al. Human keratinocytes constitutively express interleukin-18 and secrete biologically active interleukin-18 after treatment with pro-inflammatory mediators and dinitrochlorobenzene. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 113 (5): 766–772.
7. Johansen C., Moeller K., Kragballe K., Iversen L. The activity of caspase-1 is increased in lesional psoriatic epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127 (12): 2857–2864.
8. Harper E.G., Guo C., Rizzo H., et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implication for psoriasis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129 (9): 2175–2183.
9. Suter M.M., Schulze K., Bergman W., et al. The keratinocyte in epidermal renewal and defence. *Vet. Dermatol.* 2009; 20 (5–6): 515–523.
10. Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010; 1: 35–47.
11. Girolomoni G., Griffiths C.E.M., Krueger J., et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: a hypothesis paper. *J. Dermatolog. Treat.* 2015; 26 (2): 103–112.
12. Насонов Е.Л., Корогаева Т.В., Лиля А.М., Кубанов А.А. Можно ли предотвратить развитие псориагического артрита у пациентов с псориазом? *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (3): 250–254.
13. Korman N.J. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (4): 840–848.
14. Quatresoz P., Hermanns-Le T., Pierard G., et al. Ustekinumab in psoriasis immunopathology with emphasis on the Th17-IL23 axis: a primer. *J. Biomed Biotechnol.* 2012; 2012: 147413.
15. Leonardi C., Kimball A., Papp K., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008; 371 (9625): 1665–1674.
16. Papp K., Langley R., Lebwohl M., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008; 371 (9625): 1675–1684.
17. Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., et al. Longterm efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172 (5): 1371–1383.
18. Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br. J. Dermatol.* 2009; 161 (5): 987–1019.
19. Mrowietz U., de Jong E.M., Kragballe K., et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (4): 438–453.
20. Reich K., Nestle F.O., Papp K., et al. EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005; 366 (9494): 1367–1374.
21. Reich K., Burden A.D., Eaton J.N., Hawkins N.S. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166 (1): 179–188.
22. NICE Technology appraisal, Psoriasis – ustekinumab (TA180). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis, 2010 // <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA180Guidance.Pdf>.
23. Hawkes J.E., Yan B.Y., Chan T.C., Krueger J.G. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J. Immunol.* 2018; 201 (6): 1605–1613.
24. Chan T.C., Hawkes J.E., Krueger J.G. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2018; 9 (5): 111–119.
25. Yang L., Li B., Dang E., et al. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J. Dermatol. Sci.* 2016; 81 (2): 85–92.
26. Bovenschen H.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E., et al. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131 (9): 1853–1860.



27. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E., et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (3): 405–417.
28. Reich K., Armstrong A.W., Foley P., et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (3): 418–431.
29. Langley R.G., Feldman S.R., Nyirady J., et al. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: a modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J. Dermatolog. Treat.* 2015; 26 (1): 23–31.
30. Griffiths C.E.M. Fall Clinical Dermatology Conference, 2019 // www.mhra.gov.uk/yellowcard.
31. Griffiths C.E.M., Radtke M.A., Youn S.W., et al. Clinical response after guselkumab treatment among adalimumab PASI 90 nonresponders: results from the VOYAGE 1 and 2 trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018.05.345.
32. Инструкция по медицинскому применению гуселькумаба ЛП-005686 от 28.05.2020 // <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 28.07.2020.
33. Langley R.G., Tsai T.F., Flavin S., et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br. J. Dermatol.* 2018; 178 (1): 114–123.
34. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (6): 589–597.
35. Gordon K.B., Armstrong A.W., Foley P., et al. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 study. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139 (12): 2437–2446.e1.

Secondary Inefficiency of GEBP and Solutions It in Real Clinical Practice on the Example of Switching to Guselkumab

A.A. Hotko, PhD¹, M.Yu. Pomazanova¹, L.S. Kruglova, MD, PhD²

¹ Clinical Dermatovenerologic Dispensary of the Ministry of Healthcare of Krasnodar Region

² Central State Medical Academy Department of Presidential Affairs

Contact person: Alkes A. Hotko, alkes@inbox.ru

The article provides the results of clinical studies of the effectiveness and safety of genetically engineered biological drugs (GEBP) ustekinumab and guselkumab.

The eluding effect, or secondary inefficiency of the GEBP, determines the need to change the tactics of patient management, including switching to another GEBP. In clinical practice, this is a rather difficult task, which primarily concerns the choice of the next drug.

Switching to a drug of the same group is considered effective. Despite belonging to the same family, these drugs have different molecular structure, mechanism of action, pharmacodynamics and pharmacokinetics.

If the previous treatment was discontinued due to the development of side effects, to transfer patients to drugs of another group is recommended.

Guselkumab appears to be the first representative of interleukin 23 inhibitors. It has a number of advantages over the current therapy. According to the data of direct comparative randomized clinical trials, guselkumab is superior in efficacy in the short term and, most importantly, in the long term to most GEBPs, including α tumor necrosis factor inhibitors secukinumab and ustekinumab. In phase III VOYAGE 1 and 2 studies, the ECLIPSE study showed that by the 16th week of therapy guselkumab allows achieving complete (PASI 100) and almost complete (PASI 90) skin cleansing in 37.4 and 73.3% of patients, followed by the increase in their number by the 24th week to 44.4 and 80.2% and retention of the effect for four years in 51.7 and 84.0%, respectively.

Guselkumab therapy is characterized by a favorable safety profile comparable to ustekinumab. In the course of randomized controlled phase III trials, data were obtained on the high safety of the drug and the absence of significant risks in relation to the development of serious infections, cardiovascular events, malignant neoplasms or suicidal tendencies.

The drug is effective in case of insufficient response to adalimumab and ustekinumab.

As an example, two clinical cases of guselkumab usage in patients with severe psoriasis, comorbid pathology, secondary inefficiency of ustekinumab are given. PASI 90/100 was achieved in all patients. Adverse events were no observed.

Key words: vulgar psoriasis, interleukin 23, ustekinumab, guselkumab, efficacy, PASI 90, PASI 100, eluding effect

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



¹ Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи, Москва

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

³ Московский государственный университет пищевых производств

Варианты изменения дерматоскопической картины меланоцитарных образований: разбор клинических случаев

Ю.Ю. Сергеев^{1,2}, В.Ю. Сергеев, к.м.н.^{1,2}, В.В. Мордовцева, д.м.н., проф.^{1,3}, Д.С. Бейнусов, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Юрий Юрьевич Сергеев, tosergeev@gmail.com

Для цитирования: Сергеев Ю.Ю., Сергеев В.Ю., Мордовцева В.В., Бейнусов Д.С. Варианты изменения дерматоскопической картины меланоцитарных образований: разбор клинических случаев. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (31): 96–100.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-96-100

В статье приводятся клинические наблюдения изменений дерматоскопической картины различных меланоцитарных образований, взятых под динамическое наблюдение. Авторами предлагается углубленная классификация выявляемых изменений на основании возможности прогнозирования их развития, а также с учетом необходимости модификации дальнейшей лечебной тактики. Подчеркивается сложность диагностики меланомы, связанная не только со скудными проявлениями ранней опухоли, но и с однотипным характером структурных изменений, наблюдаемых в некоторых меланоцитарных невусах и меланоме.

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

Практический опыт показывает, что клиническое течение различных меланоцитарных новообразований порой непредсказуемо. Увеличение размера или объема невуса, изменение его окрашивания, частичное или полное исчезновение существующего образования становятся причиной обращения пациента на осмотр или выявляются врачом в процессе динамического наблюдения. Чаще всего указанные изменения являются вариантом нормы, однако их разнообразие требует от врача специфической подготовки и значительного опыта динамического наблюдения за меланоцитарными образованиями при помощи дерматоскопии.

Помимо предложенной ранее оценки степени выраженности изменений дерматоскопической картины [1] и их классификации на допустимые и значимые [2], можно также подразделить выявляемые изменения на вероятные и непредсказуемые, стабилизирующие истораживающие, физиологические и патологические (таблица). Некоторые из предложенных вариантов классификации могут показаться похожими друг на друга, однако такая градация позволяет лечащему врачу более подробно описать и понять наблюдаемую динамику. Более того, один и тот же тип изменений может относиться сразу к нескольким указанным группам. Так, регресс меланоцитарного образования через гало-феномен может быть ожидаемым явлением, если при первичном осмотре пациента вокруг невуса заметен белесоватый венчик депигментации; вариантом нормы, если он появился вокруг обычного приобретенного или врожденного невуса в период наблюдения за пациентом; на-

стораживающим или даже патологическим явлением, если сочетается с дополнительным формированием атипичных структур в самом образовании. Поэтому крайне важно не только оценивать сам факт возникновения тех или иных изменений дерматоскопической картины, но и анализировать все условия, приведшие к модификации внешних проявлений образования, включая скорость развития данных изменений и наличие других образований со схожими проявлениями. На рисунках 1–18 приведены варианты изменений дерматоскопической картины меланоцитарных невусов и меланомы кожи, дополняющие цикл работ о динамическом наблюдении за пигментными образованиями при помощи цифровой дерматоскопии [3, 4].

Наиболее часто структурные изменения дерматоскопической картины наблюдаются в меланоцитарных невусах, содержащих периферический глобулярный компонент. Ранее было показано, что в среднем такие образования увеличиваются на 0,25 мм² в месяц, а общая продолжительность стадии роста может достигать пяти лет [5]. В нашей практике размер подобных образований редко увеличивался более чем на 2 мм за 12 месяцев. Такой характер изменений можно классифицировать как вероятный и физиологический. Нередко в процессе увеличения меланоцитарного невуса дополнительно можно наблюдать изменение его общего характера окрашивания, а также появление других типичных дерматоскопических структур (рис. 1, 2). В случае существенного уменьшения или полного исчезновения периферических глобул и полос выявленную динамику можно дополнительно охарактеризовать как стабилизиру-



Варианты изменения дерматоскопической картины меланоцитарных образований

| Тип изменений | Определение |
|-----------------|---|
| Вероятный | Изменения дерматоскопической картины носят прогнозируемый характер |
| Непредсказуемый | Изменения дерматоскопической картины наблюдаются в образовании без каких-либо признаков атипии или тенденции к росту |
| Стабилизирующий | Степень выраженности признака, послужившего причиной для проведения динамического наблюдения (чаще всего структурной или цветовой атипии), не изменяется либо становится менее выраженной. В таком случае возможно увеличение интервала между повторными осмотрами |
| Настораживающий | В дерматоскопической картине отмечается появление непротяженных участков с атипичными структурами либо умеренное усиление степени выраженности исходных признаков структурной или цветовой атипии без значительного увеличения размера образования. Указанная динамика является показанием для проведения краткосрочного динамического наблюдения и определения показаний для удаления образования на контрольном осмотре |
| Физиологический | Изменения дерматоскопической картины приводят к формированию известных моделей строения меланоцитарных невусов без признаков атипии либо являются другим известным вариантом нормы |
| Патологический | В дерматоскопической картине отмечаются формирование новых атипичных структур, появление выраженной асимметрии и/или значительное изменение модели строения или размера образования. Указанная динамика требует выполнения эксцизионной диагностической биопсии |



Рис. 1. Обычный приобретенный меланоцитарный невус. За 20 месяцев наблюдения отмечается равномерное увеличение размера на 3,5 мм без значительного изменения общей модели строения образования с сохранением тенденции к росту

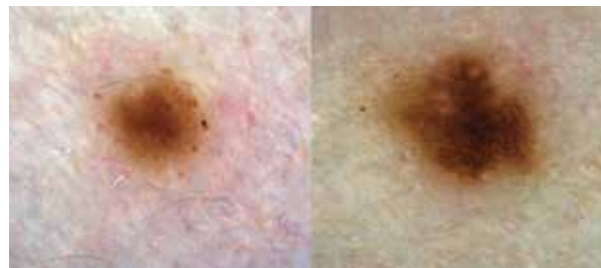


Рис. 2. Диспластический невус. За 31 месяц наблюдения отмечаются увеличение размера на 1,2 мм, формирование несколько неоднородного окрашивания и более выраженного рисунка пигментной сети. Тенденция к периферическому росту частично сохраняется

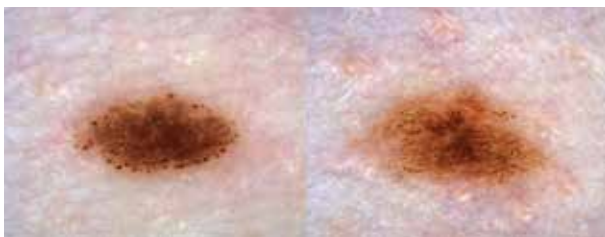


Рис. 3. Обычный приобретенный меланоцитарный невус. За 25 месяцев наблюдения отмечаются увеличение размера на 0,5 мм, практически полное исчезновение периферического глобулярного компонента и равномерное уменьшение интенсивности окрашивания образования

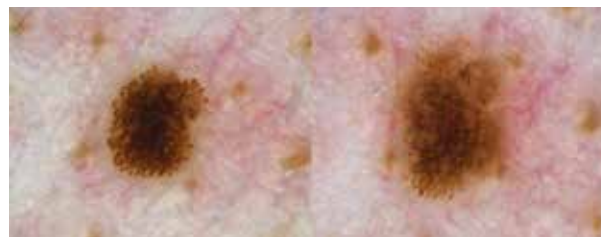


Рис. 4. Диспластический невус. За 10 месяцев наблюдения отмечаются увеличение размера на 1 мм, значительное уменьшение тенденции к периферическому росту, а также равномерное уменьшение интенсивности окрашивания образования

ющую и пригласить пациента на повторный осмотр через более длительный промежуток времени (рис. 3, 4). Существенно реже подобные образования вместо увеличения подвергаются частичному или полному регрессу, в том числе через развитие гало-феномена. Такую динамику можно охарактеризовать как непредсказуемую, но все же физиологическую (рис. 5). В случаях, когда наблюдается более выраженное увеличение размера образования, важно оценивать привычные характеристики меланоцитарных образований и при отсутствии атипичных структур изменения можно продолжать рассматривать как физиологические (рис. 6). Дополнительным примером увеличения образования как вероятного физиологического изменения

является эволюция пограничного или смешанного невуса во внутридермальный согласно теории Унны. В дерматоскопической картине может отмечаться замещение структур образования гомогенными зонами, а также появление линейно-извитых телеангиоэктазий (рис. 7).

Большим разнообразием изменений дерматоскопической картины могут проявляться и образования с преобладанием в строении пигментной сети, причем в большинстве случаев динамика в таких случаях будет непредсказуемой. К вариантам физиологического изменения можно отнести равномерное изменение окрашивания образования (в случае смены цветовой гаммы на более светлый оттенок можно говорить в том числе о стабилизирующем варианте



Рис. 5. Гало-невус. За 18 месяцев наблюдения отмечаются значительный регресс большинства пигментных структур, формирование заметной ободка депигментации и точек серого цвета



Рис. 6. Диспластический невус. За 24 месяца наблюдения отмечается равномерное увеличение размера образования на 5 мм с сохранением исходной модели строения и тенденции к дальнейшему периферическому росту



Рис. 7. Обычный приобретенный меланоцитарный невус. За 28 месяцев наблюдения отмечается изменение модели строения образования на гомогенную, а также существенное увеличение его объема

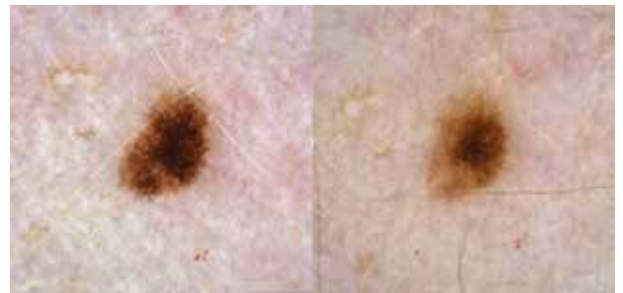


Рис. 8. Диспластический невус. За 22 месяца наблюдения отмечаются сохранение общей модели строения и существенное уменьшение интенсивности окрашивания образования

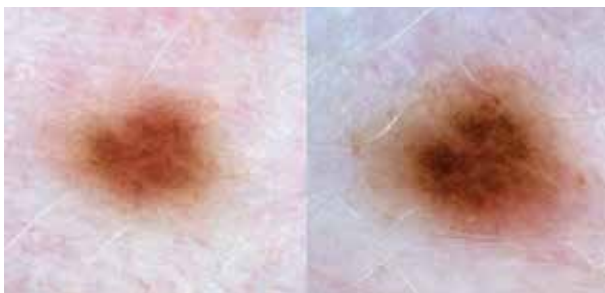


Рис. 9. Обычный приобретенный меланоцитарный невус. За 20 месяцев наблюдения отмечаются увеличение размера на 1 мм, появление рисунка типичной пигментной сети в периферической части образования и сохранение исходной модели строения

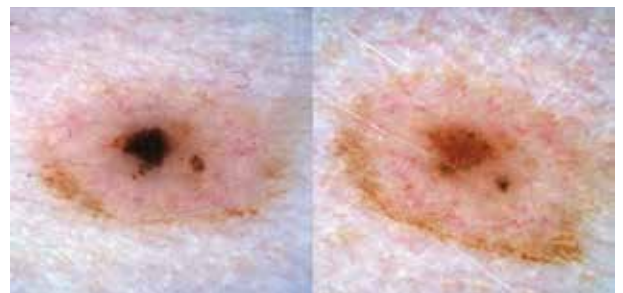


Рис. 10. Смешанный меланоцитарный невус. За 24 месяца наблюдения отмечаются существенное уменьшение интенсивности окрашивания бесструктурной области черного цвета, незначительное увеличение образования с сохранением исходной модели строения



Рис. 11. Смешанный меланоцитарный невус. За 12 месяцев наблюдения отмечается замещение зоны гиперпигментации иссиня-черного цвета диффузным коричневым окрашиванием, а также увеличение размера образования на 1 мм

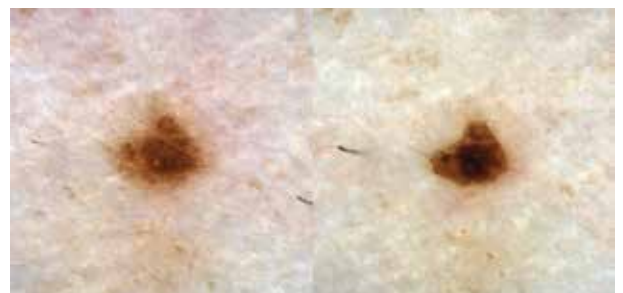


Рис. 12. Обычный приобретенный меланоцитарный невус. Через четыре месяца после первичного обращения и проведения лазерной эпиляции отмечается замещение рисунка пигментной сети бесструктурными зонами



Рис. 13. Другое меланоцитарное образование той же пациентки, что и на рис. 12. Через 24 месяца после проведения лазерной эпиляции отмечается восстановление ретикулярной модели строения обычного приобретенного меланоцитарного невуса



Рис. 14. Смешанный меланоцитарный невус. За 12 месяцев наблюдения пациент случайно травмировал образование и заметил формирование более темного участка после заживления раневого дефекта



Рис. 15. Меланома кожи, поверхностно-распространяющаяся форма. За 12 месяцев наблюдения отмечаются увеличение размера образования на 1 мм, изменение степени выраженности негативной сети



Рис. 16. Диспластический невус. За 24 месяца наблюдения отмечаются увеличение размера на 1 мм, изменение формы образования и утолщение рисунка пигментной сети. Диагноз верифицирован гистологическим исследованием

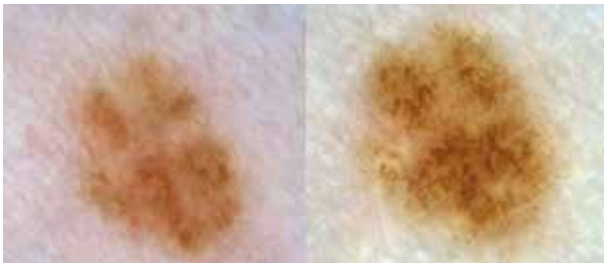


Рис. 17. Меланома кожи, поверхностно-распространяющаяся форма. За 24 месяца наблюдения отмечаются увеличение размера на 1 мм и формирование заметного рисунка пигментной сети

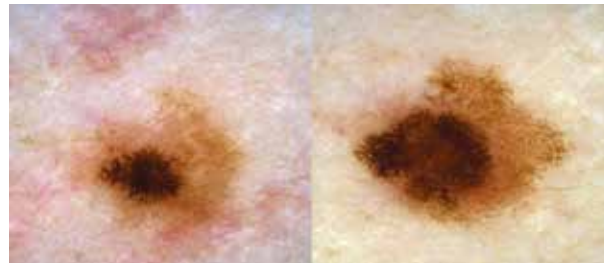


Рис. 18. Меланома кожи, поверхностно-распространяющаяся форма. За 14 месяцев наблюдения отмечаются увеличение размера образования на 2 мм, существенное увеличение площади атипичной пигментной сети, появление периферических глобул в правой части образования

изменений) и незначительное увеличение площади пигментной сети без формирования атипичных структур (рис. 8, 9). При сочетании пигментной сети и эксцентричных зон гиперпигментации черного или серо-синего цвета также можно наблюдать стабилизирующий характер изменений дерматоскопической картины. На контрольном осмотре эти участки могут стать менее насыщенными по окрашиванию и перестать рассматриваться как локальный атипичный признак (рис. 10, 11). Такая картина более характерна для пациентов молодого возраста (в том числе детей) и ранее была описана как «симптом Болоньи» [6]. Более выраженные изменения строения могут наблюдаться после некоторых косметологических лазерных и IPL-процедур. При таком варианте воздействия наиболее часто наблюдается формирование обширных бесструктурных зон гиперпигментации, которые в дальнейшем заменяют-

ся исходной моделью строения образования либо подвергаются практически полному регрессу (рис. 12, 13). Наш опыт и литературные данные о дальнейшем стабильном течении подобных образований [7] позволяют рассматривать такую динамику как физиологическую. Сложнее интерпретировать дерматоскопическую картину после случайного бытового повреждения меланоцитарного невуса – по аналогии с рецидивными невусами в зоне раневого дефекта могут формироваться атипичные структуры [8]. Такой характер изменений (рис. 14) следует рассматривать какстораживающий и проводить более пристальное динамическое наблюдение, поскольку аналогичным образом может проявляться развитие меланомы на фоне существовавшего ранее меланоцитарного невуса. Определенные сложности может представлять дифференциальная диагностика изменений, наблюдаемых в диспла-



стических невусах и ранней меланоме. Наш опыт показывает, что в большинстве случаев врач не только не сможет предсказать, какое из взятых под наблюдение образований может измениться, но и с уверенностью отличить эти нозологии на повторном осмотре через относительно небольшой интервал (до 12 месяцев) из-за схожести выявляемых изменений (рис. 15). Так, общими характеристиками развития невусов и меланомы являются постепенное увеличение размера с модификацией формы и характера окрашивания наблюдаемого образования, а также видимое изменение рисунка пигментной сети или других существующих структур. Как уже было отмечено, принятие правильного решения о дальнейшей тактике ведения подобных образований невозможно без учета дополнительных факторов. С одной стороны, однотипное увеличение одного или сразу нескольких образований у молодого пациента с синдромом диспластических невусов должно расцениваться как непредсказуемый истораживающий, но все же физиологический тип изменений (рис. 16). С другой стороны, сохранение в течение нескольких лет тенденции к увеличению единичного образования у пациента более старшей возрастной группы (> 40 лет) и с отягощенным личным анамнезом по раку кожи стоит рассматривать как показание для проведения диагностической биопсии (рис. 17).

В некоторых развивающихся меланомах более выраженные структурные изменения становятся заметны и в первый год динамического наблюдения. Динамику, при которой в пределах пигментного образования существенно усиливаются изначальные признаки атипичии либо появляются типичные для меланомы дерматоскопические структуры (рис. 18), можно охарактеризовать как непредсказуемую и патологическую. Следует отметить, что в диспластических невусах и невусах Спитц (особенно небольшого размера) иногда может наблюдаться аналогичный характер изменений. Подобная динамика является абсолютным показанием для выполнения диагностической биопсии.

В заключение еще раз подчеркнем, что изменение меланоцитарного образования является важным клиническим симптомом, который никогда не должен оставаться без внимания врача или пациента. Наибольший интерес представляют непредсказуемые варианты изменений, требующие в некоторых случаях более продолжительного динамического наблюдения для исключения возможного наличия меланомы кожи. Проведение дополнительных исследований по наблюдению за меняющимися и атипичными меланоцитарными образованиями может помочь выработать алгоритм ведения подобных опухолей и унифицировать лечебную тактику. ●

Литература

1. Argenziano G., Kittler H., Ferrara G., et al. Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up study. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162 (2): 267–273.
2. Kittler H., Pehamberger H., Wolff K., Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43 (3): 467–476.
3. Сергеев Ю.Ю., Сергеев В.Ю., Мордовцева В.В. Динамическое наблюдение за меланоцитарными образованиями при помощи дерматоскопии (обзор литературы). *Медицинский алфавит.* 2020; 6: 66–71.
4. Сергеев Ю.Ю., Бейнусов Д.С., Мордовцева В.В., Сергеев В.Ю. Меланома кожи, выявленная в процессе динамического наблюдения: обзор литературы и случаи из практики. *Фарматека.* 2021; 28 (14): 34–41.
5. Bajaj S., Dusza S.W., Marchetti M.A., et al. Growth-curve modeling of nevi with a peripheral globular pattern. *JAMA Dermatol.* 2015; 151 (12): 1338–1345.
6. Pizzichetta M.A., Massone C., Grandi G., et al. Morphologic changes of acquired melanocytic nevi with eccentric foci of hyperpigmentation (“Bologna sign”) assessed by dermoscopy. *Arch. Dermatol.* 2006; 142 (4): 479–483.
7. Guicciardi F., Ferreli C., Rongioletti F., Atzori L. Dermoscopic evaluation of melanocytic nevi changes after photo-epilation techniques: a prospective study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33 (5): 954–958.
8. Мордовцева В.В., Сергеев Ю.Ю. Меланоцитарные невусы и меланома кожи: практическое руководство по диагностике меланоцитарных опухолей кожи. Екатеринбург, 2022.

Options of Changing the Melanocytic Formations Dermatoscopic Picture: Analysis of Clinical Cases

Yu.Yu. Sergeev^{1,2}, V.Yu. Sergeev, PhD^{1,2}, V.V. Mordovtseva, PhD, Prof.^{1,3}, D.S. Beinusov, PhD¹

¹ Society for Dermoscopy and Optical Skin Diagnostics, Moscow

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

³ Moscow State University of Food Production

Contact person: Yury Yu. Sergeev, tosergeev@gmail.com

The article provides clinical observations of changes in the dermoscopic picture of various melanocytic formations taken under dynamic observation. The authors propose an in-depth classification of the detected changes based on the possibility of predicting their development, as well as taking into account the need to modify further therapeutic tactics. Emphasized the complexity of the diagnosis of melanoma, associated not only with the meager manifestations of an early tumor, but also with the same type of structural changes observed in some melanocytic nevi and melanoma.

Key words: dermoscopy, dynamic observation, melanocytic nevus, melanoma, early diagnosis

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

