

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

19

ТОМ 19  
2023

## ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯ № 2

Преимущества  
адьювантной терапии  
при псориазе  
волосистой части головы

56

Эффективность  
гуселькумаба у пациента  
с тяжелым течением  
псориаза на фоне  
коморбидной депрессии

82

Передовые достижения  
в лечении акне  
и розацеа  
с междисциплинарным  
подходом  
к ведению пациентов

110



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



**Диалог с экспертом**



**1000+** онлайн-участников



**Изображения в 2 окна** (презентация, спикер)



**700+** просмотров записи вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Эффективная фармакотерапия. 2023.  
Том 19. № 19.  
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»  
И.М. КОРСУНСКАЯ, 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)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *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)*  
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.  
Volume 19. Issue 19.  
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'  
I.M. KORSUNSKAYA, 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)*  
Nikolay A. DAIKHES, *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. KNYAZEV, *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)*  
Kristina V. ORLOVA, *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,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
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, Л.С. КРУГЛОВА, 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,  
I.A. TUZANKINA, 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, L.S. KRUGLOVA, Ye.V. LIPOVA,  
S.A. MASYUKOVA, A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N.  
PERLAMUTROV, I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN,  
A.N. KHLEBNIKOVA, 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. TABEYEV, 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. NEZNANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,  
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

## Редакция

### **Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС**

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА  
**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

### **Корректор Е. САМОЙЛОВА**

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,  
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

## Editorial Staff

### **Editor-in-Chief T. CHEMERIS**

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA  
**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

### **Corrector Ye. SAMOYLOVA**

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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](http://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](http://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](http://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](http://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

- Л.С. КРУГЛОВА, Н.О. ПЕРЕВЕРЗИНА., Н.С. РУДНЕВА  
Новый подход к ведению пациентов с псориазом кожи и аксиальными поражениями: ранняя диагностика и ускоренная терапия 6
- А.В. МИЧЕНКО, Л.С. КРУГЛОВА, А.Н. ЛЬВОВ, Е.А. КУЗЬМА, А.Г. ЦАРЕГОРОДЦЕВА, Д.В. РОМАНОВ  
Зуд и боль при доброкачественных новообразованиях кожи: особенности коморбидных соотношений 16
- Л.С. КРУГЛОВА, А.Р. НОГЕРОВ, Н.В. ГРЯЗЕВА  
Опыт применения дурантного кортикостероида при гипертрофических рубцах кожи 24
- Е.Е. ЕМЕЛЯШЕНКОВ, С.Г. МАКАРОВА, Н.Н. МУРАШКИН, А.А. ГАЛИМОВА, И.Ю. ПРОНИНА, Д.С. ЯСАКОВ  
Влияние элиминационной диеты на качество жизни и пищевое поведение детей с тяжелой формой атопического дерматита и пищевой аллергией 30
- Л.С. КРУГЛОВА, Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ  
Лазерные технологии и 1%-ный ивермектин в лечении пациентов с розацеа 36
- Д.В. ДЕМИДИОН, Ж.Ю. ЮСОВА, Л.С. КРУГЛОВА, Е.В. ГРЕКОВА, Д.А. КОРЯКИН  
Сравнение эффективности неаблятивного фракционного фототермолиза и интерференции лазерного лечения с интенсивным импульсным светом для лечения инволюционных изменений кожи лица 42
- Э.И. ПИЛЬГУЙ  
Иммунологическая эффективность вакцинации от ветряной оспы детей с врожденным буллезным эпидермолизом 48
- Д.Н. СЕРОВ  
Результаты анализа гистологического исследования материала в месте имплантации нитей в отдаленный период наблюдений (часть 2) 52

## Обзор

- И.О. СМЕРНОВА, А.Р. ЖЕЛОНКИН, К.Д. ХАЖОМИЯ, И.С. ВЛАДИМИРОВА, О.М. МЕДЕЦКАЯ, О.Н. СМЕРНОВА, П.Д. ПТАШНИКОВА  
Патогенез и лечение псориаза волосистой части головы – факты, гипотезы, перспективы 56
- С.Б. РЫБАЛКИН, А.В. АГЕЙКИН, К.А. АГЕЙКИНА  
Особенности выбора генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза 64
- А.Л. РОДИНА  
Комбинированное применение ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа 70
- А.Т. СЕМИЗИДИС, Н.Е. МАНТУРОВА  
Современные представления о патогенезе меланодермий 76

## Клиническая практика

- И.С. ВЛАДИМИРОВА, А.Ю. БЕРМАС  
Опыт применения гуселкумаба при псориазе и коморбидной депрессии 82
- Е.А. ШАТОХИНА, Н.С. ЛОГАЧЕВА, З.В. КОНОВА, Л.А. КУЗЬМИНА  
Оральный мукозит как осложнение противоопухолевой терапии: современные представления о патогенезе, профилактике и подходах к лечению 92
- З.А. НЕВОЗИНСКАЯ, Д.Р. МИЛЬДЗИХОВА, И.М. КОРСУНСКАЯ  
Часто встречаемые зудящие дерматозы: причины и терапия 102
- Е.Д. ВЕРБОВАЯ  
Ботулинотерапия в лечении гипертрофических рубцов 106

## Медицинский форум

- Измените свое отношение к акне и розацеа!  
Вектор «кожа – желудочно-кишечный тракт» 110
- Инновации и стандарты в терапии акне 130
- Современные фотопротективные препараты:  
кому рекомендовать и как выбрать? 140

# Contents

## Clinical Studies

- L.S. KRUGLOVA, N.O. PEREVERZINA, N.S. RUDNEVA  
A New Approach to the Management of Patients with Skin Psoriasis and Axial Lesions: Early Diagnosis and Accelerated Therapy
- A.V. MICHENKO, L.S. KRUGLOVA, A.N. LVOV, E.A. KUZMA, A.G. ZAREGORODZEVA, D.V. ROMANOV  
Subjective Sensations in Benign Skin Tumors: Psychosomatic Aspects in a Case Series
- L.S. KRUGLOVA, A.R. NOGEROV, N.V. GRYAZEVA  
Experience in the Use of Durant Corticosteroid in Hypertrophic Skin Scars
- E.E. EMELIASHENKOV, S.G. MAKAROVA, N.N. MURASHKIN, A.A. GALIMOVA, I.Yu. PRONINA, D.S. YASAKOV  
Effect of Elimination Diet on Quality of Life and Eating Behavior in Children with Severe Atopic Dermatitis and Food Allergies
- L.S. KRUGLOVA, Yu.I. MATUSHEVSKAYA  
Laser Technologies and 1% Ivermectin in the Treatment of Patients with Rosacea
- D.V. DEMIDION, Zh.Yu. YUSOVA, L.S. KRUGLOVA, E.V. GREKOVA, D.A. KORIAKIN  
Comparison of the Impact of a Highly Selective Laser with Inconsistent Scanning and the Interference of Laser Treatment with Intense Pulsed Light on the Ultrasound Parameters of the Dermis in Various Aging Morphotypes
- E.I. PILGUI  
Immunological Efficacy of Vaccination Against Chickenpox in Children with Congenital Epidermolysis Bullosa
- D.N. SEROV  
The Results of the Analysis of Histological Examination of the Material at the Site of Implantation of Threads in the Long-term Observation Period (Part 2)

## Review

- I.O. SMIRNOVA, A.R. ZHELONKIN, K.D. KHAZHOMIYA, I.S. VLADIMIROVA, O.M. MEDETSKAYA, O.N. SMIRNOVA, P.D. PTASHNIKOVA  
Pathogenesis and Treatment of Scalp Psoriasis – Facts, Hypotheses, Prospects
- S.B. RYBALKIN, A.V. AGEYKIN, K.A. AGEYKINA  
Features of the Choice of Genetically Engineered Biological Drugs for the Treatment of Psoriasis
- A.L. RODINA  
Combined Botulinum Therapy and Phototherapy for Rosacea
- A.T. SEMIZIDIS, N.E. MANTUROVA  
Modern Ideas About the Pathogenesis of Melasma

## Clinical Practice

- I.S. VLADIMIROVA, A.Yu. BERMAS  
Experience with Guselcumab in Psoriasis and Comorbid Depression
- E.A. SHATOKHINA, N.S. LOGACHEVA, Z.V. KONOVA, L.A. KUZMINA  
Oral Mucositis as an Adverse Event of Antitumor Therapy: Modern Concepts on Pathogenesis, Prevention and Approaches to Treatment
- Z.A. NEVOZINSKAYA, D.R. MILDZIKHOVA, I.M. KORSUNSKAYA  
Common Itchy Dermatoses: Causes and Therapy
- E.D. VERBOVAYA  
Botulinum Therapy in the Treatment of Hypertrophic Scars

## Medical Forum

- Change Your Attitude to Acne and Rosacea!  
The Vector "Skin – Gastrointestinal Tract"
- Innovations and Standards in Acne Therapy
- Modern Photoprotective Medicines:  
to Whom to Reccommend and How to Select



# Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы<sup>1</sup>



RU-NIX-13-2022-v1-print. Одобрено: июль 2022

## Никсар улучшает качество жизни<sup>2-4</sup>

Сокращенная информация по применению препарата Никсар® (биластин, 20 мг, таблетки).

**Показания к применению:** симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита: для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения; симптоматическое лечение крапивницы: для уменьшения кожного зуда и сыпи. Биластин 20 мг показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар® (20 мг биластина), один раз в сутки. Таблетку принимают за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. Пациентам с нарушением функции печени, пациентам с нарушением функции почек и пожилым пациентам коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг, общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо (12,7% и 12,8%, соответственно). **Особые указания:** У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени следует избегать одновременного применения ингибиторов биластина и Р-гликопротеина таких как, например, кетоконазол, эритромицин, циклоспорин, ритонавир или дилтиазем. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422. Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции, чтобы ознакомиться с полным перечнем нежелательных явлений, противопоказаний и мерами предосторожности при применении препарата. Информация для специалистов здравоохранения.

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422.

<sup>2</sup> Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

<sup>3</sup> Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

<sup>4</sup> Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528



<sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер

<sup>3</sup> Тульский государственный университет

# Новый подход к ведению пациентов с псориазом кожи и аксиальными поражениями: ранняя диагностика и ускоренная терапия

Л.С. Круглова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Н.О. Переверзина<sup>1</sup>, Н.С. Руднева, к.м.н.<sup>2, 3</sup>

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Переверзина Н.О., Руднева Н.С. Новый подход к ведению пациентов с псориазом кожи и аксиальными поражениями: ранняя диагностика и ускоренная терапия. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-6-14

**Актуальность исследования.** Ранним проявлением псориазического артрита (ПсА) у пациентов с псориазом могут быть аксиальные (осевые) поражения. Поражения позвоночника встречаются у 25–70% пациентов с уже диагностированным ПсА. Изменения позвоночника при ранних формах ПсА часто протекают клинически малосимптомно. Клиническими факторами риска аксиальных поражений являются тяжелые формы псориаза кожи, молодой возраст начала псориаза, тяжелый периферический артрит, дистрофия ногтей, рентгенологически поврежденные суставы, периостит, повышенные острофазовые реагенты, большая продолжительность заболевания, HLA-B27-позитивность. Новый подход в лечении псориаза подразумевает раннее назначение высокоэффективных препаратов, поэтому все чаще в согласительных документах делается акцент на раннюю диагностику, раннее эффективное лечение и лечение до достижения цели.

**Результаты исследования.** В нашем исследовании распространенность аксиальных поражений у больных псориазом кожи, согласно критериям воспалительной боли ASAS, составила 36,1%. По данным ретроспективного анализа, ранними проявлениями аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи являются ноющая, тянущая боль в спине (37,2%) или шее (22,1%), а также чувство скованности в спине (46,3%) или шее (38,9%). По результатам МРТ, у 95,4% пациентов с псориазом кожи и воспалительной болью в спине (ВБС) выявлен активный сакроилеит. Выявлена значимая ассоциация между наличием ВБС и активным сакроилеитом ( $p < 0,001$ ). На основании опросников выявления псориазического артрита (PEST, mPEST, SiPAS, ToPAS) нами был разработан возможный универсальный скрининг ранних проявлений псориазического артрита у пациентов с псориазом кожи с учетом аксиальных поражений. Клиническая часть исследования заключалась в назначении блокатора ИЛ-17 (нетакимаб) пациентам с псориазом и ранними проявлениями ПсА. В результате наблюдений не отмечено прогрессирования структурных повреждений на рентгенограмме шейного отдела позвоночника. Применение ингибитора ИЛ-17А приводило к снижению выраженности не только аксиальных проявлений заболевания, но также энтезита и дактилита. Все пациенты сообщили об уменьшении воспалительной боли в спине на 12, 24 и 52-й неделях со средним значением BASDAI 5,9 (SD = 2,3), 4,1 (SD = 1,3) и 2,7 (SD = 0,9) соответственно.

**Ключевые слова:** псориаз, псориазический артрит, аксиальные (осевые) поражения, воспалительная боль в спине, генно-инженерная биологическая терапия, нетакимаб, ускоренная терапия





## Введение

Псориаз (ПсО) – распространенное, генетически детерминированное иммуновоспалительное заболевание, поражающее около 125 млн человек (1–2% населения) во всем мире [1]. В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения назвала псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний. Все чаще сообщается об увеличении случаев торпидных, резистентных к стандартной терапии, тяжелых форм псориаза, необратимых повреждений суставов, что приводит к значительному снижению качества жизни, инвалидизации [2, 3].

Поражение костно-суставной системы при псориазе приводит к развитию псориатического артрита (ПсА). Распространенность ПсА в популяции за период 2011–2018 гг. увеличилась на 11%. Ранним проявлением ПсА у пациентов с псориазом могут быть аксиальные (осевые) поражения (АксП). Данных о распространенности аксиальных поражений у больных псориазом практически нет [4, 5]. Поражения позвоночника встречаются у 25–70% пациентов с уже диагностированным ПсА [5]. Изменения позвоночника при ранних формах ПсА часто протекают клинически малосимптомно [6]. Около 20% пациентов с ПсА не проявляют выраженных симптомов аксиальных поражений, а в 25% случаев вовсе не испытывают боли (латентное течение). Большинство пациентов с ПсА и АксП имеют предшествующий ПсО. Около 15% могут не иметь поражения кожи на момент диагностирования поражений позвоночника [5].

Несвоевременность обнаружения признаков АксП приводит к более позднему назначению лечения, развитию необратимых повреждений суставов, инвалидизации, ухудшению качества жизни больных [7]. При ПсА часто регистрируются случаи нетрудоспособности – пациенты либо имеют сложности на работе, либо вынуждены не работать вовсе. При проведении опроса по поводу возникших ограничений на работе у 107 пациентов с ПсА было выявлено, что производительность труда снизилась на 6,7%, более половины пациентов отметили выраженную утомляемость. В реестре Corrona Psoriasis Registry также сообщали о значительном влиянии АксП на трудоспособность и физическую активность [8]. Пациенты с АксП имели более высокий процент упущенного по болезни рабочего времени, сниженное качество выполняемой работы по сравнению с пациентами без аксиального вовлечения. Нетрудоспособность при АксП приводит к снижению производительности труда и нагрузке на систему здравоохранения. Согласно обзору, проведенному системой здравоохранения США за четырехлетний период, хроническая боль в спине занимала одно из первых мест по минутам ежедневной потери производительности и годовым затратам на человека (1920 долл. США). В недавнем исследовании, проведенном в США, общая стоимость лечения для пациентов с болью в спине в течение 12 месяцев после диагностирования АксП составила 1,8 млрд долл. США.

Помимо необратимых изменений в суставах, прогрессирование ПсА повышает риск развития тяжелых депрессивных состояний, что еще раз подчеркивает необходимость точной идентификации и ранней диагностики боли в спине у таких пациентов. Кроме того, эффективная терапия может предотвратить сердечно-сосудистую смертность, главным образом инфаркт миокарда и инсульт. Первые данные, полученные в ретроспективных когортных исследованиях, свидетельствуют о том, что соответствующая терапия может значительно снизить риск инфаркта миокарда [9].

Паттерны экспрессии генов в пораженной коже людей с псориазом значительно отличаются от паттернов экспрессии в непораженной, клинически нормальной коже. Разрешение эпидермальной реакции при псориазе после успешного системного лечения не сопровождается полным исчезновением воспаления, что определяется экспрессией ключевых цитокинов и хемокинов [10, 11]. Данный феномен остаточной геномной экспрессии был предварительно охарактеризован как «молекулярный рубец». Это может привести к субклиническому воспалению, ответственному за ранний рецидив заболевания. Следовательно, эффективная стратегия лечения псориаза должна быть нацелена на эту дисфункцию и учитывать генетическую основу, которая сохраняется, несмотря на клинически эффективную терапию.

В механизме развития и поддержания воспалительных реакций при псориазе участвуют различные популяции Т-лимфоцитов и провоспалительные цитокины [12, 13]. При первичном контакте антигена с наивными Т-клетками возникает большое количество различных субпопуляций короткоживущих эффекторных клеток, часть из которых подвергается клеточной гибели, а часть выживших Т-клеток остается в организме и формирует иммунологическую память [14, 15]. Долгоживущие Т-клетки памяти во время вторичного воздействия антигена начинают интенсивно пролиферировать, что приводит к формированию более сильного агрессивного иммунного ответа [16]. Сохранение Т-клеток памяти после дебюта псориаза объясняет его неизлечимость и рецидивирующее течение [16–18]. Резидентные CD4<sup>+</sup>-Т-клетки продуцируют провоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ) 17 и ИЛ-22 и вовлекают кератиноциты в каскад воспалительных реакций, а CD8<sup>+</sup>-клетки памяти усиливают воспаление в очагах поражения, привлекая в кожу другие иммунные клетки [17, 19]. Кроме того, с увеличением длительности течения псориаза увеличивается и количество клеток памяти как у взрослых, так и у детей [20, 21]. Также имеется прямая зависимость со степенью тяжести кожного процесса – чем тяжелее течение псориаза, тем больше клеток памяти формируется [16]. В исследованиях было показано, что количество эффекторных и терминально-дифференцированных эффекторных CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток памяти зависит от типа терапии: наименьшее количество этих кле-



ток выявлено после системной терапии [20]. Данные факты также подтверждают концепцию раннего начала терапии для предотвращения прогрессирующего заболевания.

Характеристика аксиальных поражений при ПсА остается плохо изученной, так как в настоящее время проведено мало исследований данной патологии, нет данных о распространенности АксП у пациентов с ПсО, не сформированы алгоритмы диагностики АксП при ПсА. Поздняя диагностика ПсА также ассоциируется с существенным ухудшением эффективности терапии. Лучшее распознавание воспалительной боли в спине (ВБС), АксП при ПсА на доклинических стадиях может способствовать раннему началу лечения и предотвращению инвалидизации. Необходимо формирование междисциплинарных стандартизированных протоколов ведения таких пациентов. Таким образом, возрастает роль дерматовенерологов в выявлении данных поражений и своевременном направлении пациентов на ревматологическое обследование [22–24].

### Факторы риска аксиальных поражений при ПсА

АксП при ПсА, по данным литературы, проявляются в основном в возрасте 30–40 лет. Клиническими факторами риска аксиальных поражений являются тяжелые формы псориаза кожи, молодой возраст начала псориаза, тяжелый периферический артрит, дистрофия ногтей, рентгенологически поврежденные суставы, периостит, повышенные острофазовые реагенты, большая продолжительность заболевания, *HLA-B27*-позитивность. Согласно исследованиям, эрозии периферических суставов чаще встречались у пациентов с аксиальными поражениями. Считается, что значимым фактором риска аксиальных поражений при ПсА является наличие *HLA-B27*. Однако пациенты с аксиальным поражением могут и не иметь данного генетического маркера. Тем не менее распространенность осевых поражений у пациентов с *HLA-B27* значительно выше, чем без *HLA-B27*. Так, *HLA-B27* был предложен в качестве генетического маркера АксП при ПсА. *B\*08:01:01-C\*07:01:01* и входящие в его состав аллели ассоциированы с деформациями и сращениями суставов, асимметричным сакроилеитом и дактилитом. *HLA-B\*08:01:01-C\*07:01:01* и *HLA-B\*37:01:01-C\*06:02:01* также были связаны с самой высокой оценкой предрасположенности к тяжелому ПсА. Однако ген *HLA-B27* экспрессируется у 8% населения в целом. Считается, что положительная реакция на *HLA-B27* или отсутствие положительной реакции на *HLA-B27* не может рассматриваться как диагностический признак [5].

### Предикторы аксиальных поражений при псориатическом артрите

Основным ранним признаком аксиальных поражений является ВБС. При целенаправленном опросе ВБС выявляется у 65% больных ПсА. ВБС предполагает воспаление крестцово-подвздошных сочлене-

ний (КПС) и нижней части позвоночника. Патогенез возникновения ВБС связан с действием различных медиаторов воспаления в осевых суставах и развитием каскада воспалительных изменений. Данный процесс приводит к реактивному циклу несбалансированного ремоделирования костей, связанному с потерей костной массы, возможным сращением костей, что может привести к анкилозу КПС и образованию синдесмофитов в позвоночнике. ВБС нередко (в 60% случаев) носит преходящий, эпизодический характер. Данные факты являются причиной ее недостаточной диагностики. Кроме того, при хронических болевых состояниях, в том числе при ПсА, боль возникает не только из-за множественных механизмов, включающих центральную сенсibilизацию, усиление нейрональных сигналов, что приводит к гиперчувствительности к боли. Следует учитывать, что у пациентов с ПсА также может возникать и механическая боль в спине (МБС), связанная с травмой и/или нарушением анатомической структуры в нижней части позвоночника. Важно дифференцировать ВБС и МБС с целью назначения подходящего лечения. Боль в спине очень распространена среди населения в целом и является одной из наиболее распространенных причин обращения к врачу во всем мире. Примерно 80% людей испытывают ее в той или иной форме хотя бы раз в жизни. ВБС при аксиальных поражениях у пациентов с ПсА, как и боль в спине у населения в целом, может сильнее влиять на производительность труда, социальные и психические аспекты, а также качество жизни, чем у пациентов без АксП. Прогрессирование процесса приводит к развитию структурных повреждений, включая рентгенологический сакроилеит, синдесмофиты и анкилозы [5].

### Диагностика аксиальных поражений

Рентгенологические признаки аксиальных поражений при ПсА появляются спустя годы от начала заболевания, поэтому отмечается несвоевременная диагностика ранних проявлений спондилита или сакроилеита. Чаще всего пациенты обращаются к ревматологам, когда уже имеется выраженная клиническая картина и активный сакроилеит при МРТ [25]. Выделяют различные критерии выявления ВБС: критерии Калина, Берлина и ASAS. Чаще всего используются критерии ASAS, согласно которым боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью длительностью более трех месяцев присутствуют четыре из пяти следующих признаков: начало в возрасте до 40 лет; постепенное начало; ночная боль (с улучшением после пробуждения); улучшение после физических упражнений; отсутствие улучшения после отдыха. ВБС при целенаправленном опросе выявляется у 65% больных ПсА. Критерии ASAS для ВБС имеют чувствительность и специфичность 77 и 91,7% соответственно. Кроме клинического осмотра, существенная роль в диагностике аксиальных поражений должна принадлежать скрининговым опросникам и МРТ-визуализации [25, 26]. Однако



имеющиеся скрининговые опросники не позволяют комплексно оценивать все формы псориатического артрита с учетом их ранних проявлений и возможных аксиальных поражений. Ранее существующий и наиболее часто используемый в РФ опросник для выявления псориатического артрита mPEST включает в себя графическую схему, где пациенты могут отмечать область болезненных суставов [27]. В реальной клинической практике пациенты редко связывают боль в спине/шее именно с псориатическим процессом без дополнительных уточняющих вопросов, поэтому зачастую не делают отметок на графической схеме. Кроме того, для диагностики ПсА у больных псориазом недостаточно использовать только mPEST по причине высокого процента случаев гипогипердиагностики заболевания [28]. Другой опросник – SiPAS не включает в себя вопрос о наличии псориатического поражения ногтей, а ToPAS/ToPAS 2 содержит большое количество вопросов и несколько сложнее для понимания пациентами и использования в реальной клинической практике [29–31]. Результаты исследования CONTEST показали, что при сравнении опросников PEST, PASE и ToPAS различия в значимости между ними были незначительными. Следовательно, в рутинной практике врачей можно использовать любой из трех скрининговых опросников ПсА. Тем не менее в исследовании CONTEST отмечали высокие показатели ложноположительных результатов при использовании каждого опросника, что часто приводило к выявлению других заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно невоспалительного артрита. Несмотря на высокий уровень ложноположительных результатов, авторы все же рекомендуют использовать данные инструменты, чтобы не упустить из виду пациентов с ПсА и обеспечить своевременное направление к ревматологу. Важно отметить, что, согласно результатам исследования CONTEST, случаи энтезального и аксиального поражения при ПсА трудно идентифицировать с помощью этих опросников, поэтому необходимы дальнейшие разработки универсальных опросников. Таким образом, окончательного и однозначного суждения о наиболее подходящей скрининговой анкете до сих пор не найдено. Также необходима разработка новых скрининговых опросников, в которых учитывался бы не только сам факт наличия боли в спине, но и ее характер.

### Ускоренная терапия

В прошлом традиционная терапия псориатических поражений кожи и суставов включала поэтапный подход, при котором только при неэффективности или непереносимости одного этапа терапии переходили к следующему. Однако с учетом патогенеза псориаза и его иммуновоспалительной природы такой длительный поэтапный подход к терапии может принести больше вреда, чем пользы. Новый подход в лечении псориаза подразумевает раннее назначение высокоэффективных препаратов, поэтому все чаще в согласительных документах делается ак-

цент на раннюю диагностику, раннее эффективное лечение и лечение до достижения цели [32, 33]. Уже имеются данные о том, что и при других иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, таргетное лечение на ранних стадиях может обеспечить высокий уровень эффективности и переносимости, улучшить долгосрочные результаты лечения пациентов (концепция «раннее вмешательство»), уменьшить последующее радиографическое повреждение суставов, а также изменить течение и бремя болезни [34]. На сегодняшний день исследований по изучению раннего вмешательства все еще недостаточно, хотя была предложена возможность изменения течения болезни [35, 36]. Напротив, есть данные о задержке назначения системных и биологических препаратов при псориазе средней и тяжелой степени, которая превышает три года у 50% пациентов [37].

За последние двадцать лет стратегия «лечение до достижения цели» успешно снизила инвалидность у пациентов с РА [38]. В случае ПсА есть несколько причин для принятия аналогичной стратегии в его лечении, в первую очередь – эрозии или необратимое повреждение суставов возникают на ранних стадиях ПсА. В проспективном исследовании у 27% пациентов рентгенографически были обнаружены эрозии в среднем через 10 месяцев после появления симптомов, а через два года у 47% пациентов развилась хотя бы одна эрозия [39]. Задержка диагностики и позднее лечение ПсА связаны с неблагоприятными исходами, включая эрозии суставов, рентгенографические повреждения суставов, мутилирующий артрит, сакроилеит и меньшую вероятность безмедикаментозной ремиссии [40, 41].

### Результаты

Факторы риска, предикторы и клиническая характеристика аксиального поражения у пациентов с псориазом кожи

В нашем исследовании распространенность аксиальных поражений у больных псориазом кожи, согласно критериям воспалительной боли ASAS, составила 36,1%. По данным ретроспективного анализа, ранними проявлениями аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи являются ноющая, тянущая боль в спине (37,2%) или шее (22,1%), а также чувство скованности в спине (46,3%) или шее (38,9%). По результатам МРТ, у 95,4% пациентов с псориазом кожи и ВБС выявлен активный сакроилеит (АСИ).

При проведении сравнительного анализа критериев ASAS было выявлено:

- медиальное значение возраста дебюта псориаза кожи составило 26 лет в группе пациентов, которые удовлетворяли ASAS (29 лет в группе не удовлетворявших ASAS);
- медиальное значение длительности псориаза кожи было выше в группе пациентов, которые удовлетворяли критериям ASAS (12 лет), чем в группе пациентов, которые не удовлетворяли критериям ASAS (семь лет);



- если пациент жаловался на боль в любых суставах, то шансы того, что такие пациенты будут удовлетворять и критериям ASAS по воспалительной боли в спине, были выше в 31,209 раза по сравнению с пациентами, которые не жаловались на боли в суставах;
  - те пациенты, которые когда-либо отмечали припухлость пальцев, статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS, чем те, кто не отмечал подобных симптомов. Шансы наличия припухлости пальцев в группе пациентов, удовлетворяющих ASAS, были выше в 2,744 раза по сравнению с теми, кто не удовлетворял ASAS;
  - пациенты с болью в шее статистически значимо чаще удовлетворяли ASAS. Шансы наличия боли в шее в группе пациентов, удовлетворяющих ASAS, были выше в 6,456 раза по сравнению с пациентами, которые не удовлетворяли ASAS;
  - пациенты с наличием скованности в шее статистически значимо чаще удовлетворяли ASAS. Шансы наличия скованности в шее в группе пациентов, удовлетворяющих критериям ASAS, были выше в 6,658 раза по сравнению с пациентами, которые не удовлетворяли ASAS;
  - пациенты с болью в спине статистически значимо чаще удовлетворяли ASAS, чем пациенты без боли в спине. Сам факт наличия боли (без уточнения ее характера) статистически значимо повышал шансы того, что такие пациенты будут удовлетворять критериям ASAS, в 13,725 раза;
  - пациенты со скованностью в спине статистически значимо чаще удовлетворяли ASAS. Шансы наличия скованности в спине в группе пациентов, которые удовлетворяли критериям ASAS, были выше в 10,407 раза по сравнению с теми, кто не удовлетворял критериям ASAS;
  - пациенты с ноющей/тянущей/сковывающей/давящей болью в спине/шее, проходящей после разминки, зарядки, статистически значимо чаще удовлетворяли ASAS;
  - пациенты, которые сообщали о боли в спине/шее в покое или в ночное время, статистически значимо чаще удовлетворяли критериям ASAS при дальнейшей диагностике;
  - при наличии боли в покое или ночью увеличивались шансы того, что такие пациенты будут удовлетворять критериям ASAS, в 132,385 и 10,517 раза соответственно по сравнению с теми, кто не имел боли в покое/ночью;
  - медиальные значения показателя распространенности кожного процесса BSA и степени тяжести PASI у пациентов, удовлетворяющих ASAS, также были выше, что коррелировало с тяжестью течения.
- Кроме того, пациенты, удовлетворяющие критериям ASAS, статистически значимо имели медиальное значение SiPAS = 2 ( $p < 0,001$ ) и mPEST = 2 ( $p < 0,001$ ), несмотря на то, что диагностическая точка вероятности наличия ПсА в обоих опросниках – три и более баллов.
- При определении наличия поражения ногтей нам не удалось установить статистически значимых различий между пациентами, которые удовлетворяли и не удовлетворяли критериям ASAS ( $p = 0,280$ ). Соответственно, по результатам нашего исследования, поражение ногтей не может являться предиктором воспалительной боли в спине и аксиальных поражений.
- Несмотря на то что возраст дебюта боли в спине менее 40 лет является одним из факторов, используемых в ASAS, следует отметить, что АксП развиваются у пациентов с ПсА и в более старшем (более 40 лет) возрасте и что не у всех пациентов с рентгенологическими изменениями могут быть симптомы.
- В ретроспективном исследовании с применением множественного оппортунистического скрининга по изучению клинико-инструментальной характе-

**Приложение 1. SAPsAD: скрининг аксиальных поражений как ранних проявлений псориатического артрита у пациентов с псoriasisом кожи**

1. Отмечали Вы когда-нибудь опухание и болезненность пальца руки или ноги и/или другого сустава без видимой причины?	Да	Нет
2. Бывает ли, что весь палец руки или ноги отекает настолько, что приобретает вид «сосиски»?	Да	Нет
3. Отмечали ли Вы боль и/или скованность в пояснице или шее в утреннее время, ночью, после покоя?	Да	Нет
Если да, то: – была ли эта боль – приносила ли облегчение разминка/зарядка/физические упражнения?	тянущая/ноющая? резкая/простреливающая?	подчеркнуть подчеркнуть
4. Бывает ли у Вас болезненность в области пятки?	Да	Нет
5. Отмечали ли Вы когда-нибудь на ногтях пальцев рук или ног какие-нибудь изменения (в виде точечных углублений либо неровности)?	Да	Нет



ристики аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи независимо от возраста дебюта болей в спине/шее (до 40 лет или старше) нами также были выявлены статистически значимые различия в группах пациентов. Поэтому мы не рекомендуем использовать возрастной критерий дебюта болей в спине/шее в качестве одного из параметров при оценке критериев ASAS по воспалительной боли в спине, а соответственно, по аксиальным поражениям у пациентов с псориазом.

#### Опросник для выявления ранних проявлений всех форм псориатического артрита SAPsAD

На основании опросников выявления псориатического артрита (PEST, mPEST, SiPAS, ToPAS) нами был разработан возможный универсальный скрининг ранних проявлений псориатического артрита у пациентов с псориазом кожи с учетом аксиальных поражений, который могли бы использовать в своей практике дерматовенерологи, ревматологи и врачи других специальностей, – Screening of Axial Psoriatic Arthritis among Dermatology patients (SAPsAD) (приложение 1). Данный опросник включает в себя пять бинарных («да»/«нет») вопросов с дополнительным категориальным пунктом в вопросе 3 (характер боли, чем купируется боль) с учетом поражения ногтей, возможных дактилитов, энтезитов, спондилита. Согласно рекомендациям Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN), подходящим инструментом скрининга для клинических исследований с большим объемом выборки является опросник, состоящий из пяти пунктов. Положительный ответ на каждый вопрос оценивали в один балл. В вопросе 3 при указании пациента наличия боли в спине и ее резком/простреливающим характере вопрос оценивался в ноль баллов, так как данный признак в большей степени указывает на механический характер боли в спине. Нами было опрошено 157 пациентов с псориазом кожи. Все пациенты, заполнившие опросник SAPsAD, ответили на каждый вопрос, включая уточняющие параметры, что свидетельствует о простоте его использования. Из всех опрошенных пациентов 121 имел один балл из пяти возможных, 116 – два балла, 87 – три балла, 61 – четыре балла, 17 – пять баллов. Из 157 пациентов 38,2% (n = 60) указывали на наличие боли в спине воспалительного характера (боль в покое или ночная; ноющий, тянущий характер боли). Далее все 60 пациентов с подозрением на аксиальные поражения были направлены к ревматологу для прохождения дообследования. С учетом того что возраст начала боли в спине у опрошенных пациентов был менее 40 лет, 88,3% (n = 53) из них удовлетворяли критериям воспалительной боли в спине ASAS. Из этих 53 пациентов 48 (88,7%) имели три и более баллов по опроснику SAPsAD. Следовательно, за контрольную точку, при которой предполагалась высокая вероятность наличия ПсА, считали три и более баллов из пяти возможных по опроснику SAPsAD. Оценка три и более баллов являлась показанием для направления к ревматологу.

Характеристика аксиальных поражений при ПсА остается плохо изученной, так как в настоящее время проведено мало исследований данной патологии, нет данных о распространенности АксП у пациентов с ПсО, не сформированы алгоритмы диагностики АксП при ПсА. Поздняя диагностика ПсА также ассоциируется с существенным ухудшением эффективности терапии. Лучшее распознавание воспалительной боли в спине, АксП при ПсА на доклинических стадиях может способствовать раннему началу лечения и предотвращению инвалидизации

У 50 из 53 пациентов, удовлетворяющих критериям воспалительной боли в спине ASAS, по результатам ревматологического обследования был установлен диагноз ПсА, согласно критериям CASPAR. Следует учитывать, что критерии псориатического артрита CASPAR не включают в себя данных по аксиальным поражениям.

С целью выявления признаков АСИ 43 пациентам с подозрением на ВБС была проведена МРТ КПС. По данным МРТ, у большинства пациентов (n = 41; 95,4%) с псориазом гладкой кожи и ВБС был выявлен АСИ. Только у 2 (4,7%) пациентов с псориазом гладкой кожи и ВБС отсутствовали признаки АСИ на момент проведения МРТ. Таким образом, выявлена значимая ассоциация между наличием ВБС и АСИ (p < 0,001).

В настоящее время нет данных о распространенности спондилита при ПсА у пациентов с псориазом кожи и воспалительной болью в спине, удовлетворяющей критериям ASAS. Часть пациентов с псориатическим спондилитом не соответствуют критериям ASAS: не всегда есть воспалительная боль в спине, а дебют спондилита случается без поражения крестцово-подвздошных сочленений. Высокая первичная доля пациентов с ранними признаками ПсА при использовании SAPsAD может объясняться использованием в нашем опроснике критериев ранних проявлений всех форм псориатического артрита (дактилиты, энтезиты, спондилиты, периферические поражения, псориатическая ониходистрофия). Таким образом, опросник SAPsAD может быть полезным инструментом для быстрого и простого скрининга пациентов с псориазом кожи с учетом возможных проявлений аксиальных поражений. Исследование чувствительности и специфичности опросника SAPsAD продолжается.



## Ускоренное лечение пациентов с псориазом кожи: открытое проспективное неинтервенционное сравнительное многоцентровое исследование

Проведено открытое проспективное неинтервенционное многоцентровое исследование, в которое был включен 21 пациент со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, у которых на приеме дерматовенеролога была выявлена ВБС и в дальнейшем диагностированы ревматологом аксиальные поражения и ПсА. В качестве генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) использовали ингибиторы ИЛ-17А (нетакаимаб) подкожно по причине их положительного влияния на спондилит, дактилиты, энтезиты и важной роли в структурных изменениях при ПсА.

Большинство пациентов, принимающих ингибиторы ИЛ-17А, отметили выраженную положительную динамику со стороны кожного процесса и суставов уже к концу четвертой недели терапии. К 12-й неделе 15 (71,43%) пациентов достигли уровня PASI 75, 13 (61,91%) – PASI 90, 9 (42,85%) – PASI 100. К 24-й неделе дельта PASI 75 отмечена у 18 (85,71%) пациентов, у 14 (66,7%) – PASI 90, у 11 (52,38%) – PASI 100. К 52-й неделе 21 (100%) пациентов достигли уровня PASI 75, 19 (90,48%) – PASI 90, 18 (85,71%) – PASI 100. Помимо этого, у пациентов, имеющих на момент исследования псориазическое поражение ногтей, в ходе терапии было отмечено снижение NAPSИ в среднем на 21 балл к 24-й неделе и на 25 баллов к 52-й. Полное исчезновение симптомов (NAPSИ 100) отмечалось у 15 (71,43%) пациентов. Также отмечалось выраженное улучшение качества жизни (согласно показателю DLQI < 5) уже

к 12-й неделе терапии у 85,71% пациентов. К 24-й и 52-й неделям DLQI < 5 был у 90,48 и 95,24% пациентов соответственно. При проведении МРТ крестцово-подвздошных сочленений в режиме STIR с подавлением жира не обнаружено признаков активного воспалительного процесса. Кроме того, не отмечено прогрессирования структурных повреждений на рентгенограмме шейного отдела позвоночника. Применение ингибиторов ИЛ-17А приводило к снижению выраженности не только аксиальных проявлений заболевания, но также энтезита и дактилита. Все пациенты сообщили об уменьшении воспалительной боли в спине на 12, 24 и 52-й неделях со средним значением BASDAI 5,9 (SD = 2,3), 4,1 (SD = 1,3) и 2,7 (SD = 0,9) соответственно. До терапии отмечалась высокая активность заболевания со средним значением BASDAI 6,6 (SD = 0,8). Установлено, что 19 (90,48%) пациентов достигли ACR 20 к концу исследования (на 54-й неделе). В промежуточной точке оценки результатов (на 12-й неделе) ACR 20 составила 66,7%. У всех пациентов на момент начала терапии наблюдалась высокая активность заболевания, характеризующаяся средним значением DAPSA 26,84. Большинство пациентов (18 (85,71%)), получавших ингибиторы ИЛ-17А, достигли ремиссии по DAPSA или низкой активности заболевания по DAPSA через 24 недели терапии. Среднее значение ASDAS перед лечением было 3,5 (SD = 1,2). После терапии ингибиторами ИЛ-17А на 12, 24, 52-й неделях среднее значение ASDAS составляло 3,07 (0,9), 2,2 (1,0) и 2,3 (0,9) соответственно. Установлено, что пациенты хорошо переносили ингибиторы ИЛ-17А при длительном применении. О значительных побочных эффектах не сообщалось. Наиболее частыми нежелательными явлениями, имевшими связь с терапией, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит.

### Приложение 2. Алгоритм ведения пациентов с псориазом кожи и ранними проявлениями аксиальных поражений



### Заключение

По результатам проведенного ретроспективного исследования с учетом данных опросников, шкал и диагностических критериев (ASAS), приведены данные о распространенности, а также клинико-инструментальная характеристика аксиальных поражений у больных псориазом кожи. Определены факторы риска и предикторы развития псориазического артрита у пациентов с псориазом кожи на основании анализа клинических данных, шкалы и специальных методов исследования. Авторами впервые предложен алгоритм ведения пациентов с псориазом кожи и аксиальными поражениями на основе данных имеющихся публикаций и с учетом результатов проведенного исследования, а также междисциплинарных стандартизированных протоколов ведения таких пациентов (приложение 2). Тем не менее необходимо проведение дальнейших крупномасштабных исследований, направленных на поиск факторов риска, ранних предикторов и изучение эффективности и безопасности раннего назначения ГИБП у пациентов с псориазом кожи и аксиальными поражениями. ●



## Литература

1. Veale D.J., Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018; 391 (10136): 2273–2284.
2. Mishina O.S., Korotaeva T.V., Starodubov V.I., Nasonov E.L. Incidence of psoriatic arthritis in Russia: trends at the present stage and prospects. *Rheumatol. Sci. Pract.* 2015; 53 (3): 251–257.
3. Korotaeva T.V., Korsakova Y.L., Loginova E.Y., et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatol. J.* 2018; 12 (2): 22–35.
4. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология*. 2018; 12 (3): 4–18.
5. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В. и др. Псориаз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
6. Jadon D., Sengupta R., Nightingale A. Axial disease in psoriatic arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (4): 701–707.
7. Koreshkova K.M., Khismatullina Z.R. Quality of life in patients with psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii Venerologii*. 2021; 97 (3): 56–65.
8. Strober B., Karki C., Mason M., et al. Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: results from the Corrona Psoriasis Registry. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (2): 323–332.
9. Wu J.J., Poon K.Y., Channul J.C., et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2012; 148 (11): 1244–1250.
10. Suarez-Farinas M., Fuentes-Duculan J., Lowes M.A., et al. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131: 391–400.
11. Clark R.A. Gone but not forgotten: lesional memory in psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131: 283–285.
12. Chiricozzi A., Romanelli P., Volpe E., et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (1): 179.
13. De Alcantara C.C., Reiche E., Simão A. Cytokines in psoriasis. *Adv. Clin. Chem.* 2021; 100: 171–204.
14. Kumar B.V., Connors T.J., Farber D.L., Human T. Cell development, localization, and function throughout life. *Immunity*. 2018; 48 (2): 202–213.
15. Raphael I., Joern R.R., Forsthuber T.G. Memory CD4+ T-Cells in immunity and autoimmune disease. *Cells*. 2020; 9 (3): 531.
16. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Пискунова А.Л. и др. Роль CD45RA+, CD45RO+-лимфоцитов в патогенезе псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 15 (6): 30–35.
17. Lanna C., Mancini M., Gaziano R., et al. Skin immunity and its dysregulation in psoriasis. *Cell Cycle*. 2019; 18 (20): 2581–2589.
18. Tokura Y., Phadungsaksawasdi P., Kurihara K., et al. Pathophysiology of skin resident memory T cells. *Front. Immunol.* 2021; 11 (618897): 1–19.
19. Owczarczyk Saczonek A., Krajewska-Włodarczyk M., Kasprowicz-Furmańczyk M., Placek W. Immunological memory of psoriatic lesions. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (2): 1–11.
20. Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мурашкин Н.Н. и др. Содержание субпопуляций CD4+ и CD8+-клеток памяти и уровень циркулирующих цитокинов при псориазе у детей. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2022; 19 (3): 163–172.
21. Farber D.L., Yudanin N.A., Restifo N.P. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14 (1): 24–35.
22. Pereverzina N., Kruglova L.S., Korotaeva T.V., Lila A.A. POS1102 the prevalence of inflammatory back pain in patients with skin psoriasis without psoriatic arthritis. Data from dermatological real-world setting. *Ann. Rheumatic. Dis.* 2022; 81 (1): 879.1–879.
23. Kruglova L.S., Pereverzina N.O. Efficiency of early prescription of IL-17 in therapy of axial lesions in psoriatic arthritis. *Farmateka*. 2021; 28 (14): 22–26.
24. Круглова Л.С., Хотко А.А., Петрий М.А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом. *Медицинский алфавит*. 2019; 1 (7): 25–28.
25. Логинова Е.Ю. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (S1): 15–19.
26. Gladman D.D. Inflammatory spinal disease in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 Annual Meeting. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (2): 418–420.
27. Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epydemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (6): 636–642.
28. Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Выявляемость периферических и аксиальных проявлений псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической практике. *Современная ревматология*. 2019; 13 (4): 48–54.



29. Salaffi F. A validation study of the Simple Psoriatic Arthritis Screening (SiPAS) questionnaire to screen psoriasis patients for psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 (1): 127–135.
30. Gladman D.D. Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS). *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (4): 497–501.
31. Tom B.D.M. Validation of the Toronto psoriatic arthritis screen version 2 (ToPAS 2). *J. Rheum.* 2015; 42 (5): 841–846.
32. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79: 700–712.
33. Hackett S., Ogdie A., Coates L.C. Psoriatic arthritis: prospects for the future. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2022; 14: 1759720X221086710.
34. Girolomoni G., Griffiths C.E., Krueger J., et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: a hypothesis paper. *J. Dermatol. Treat.* 2015; 26 (2): 103–112.
35. Saraceno R., Griffiths C.E. A European perspective on the challenges of managing psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 81–84.
36. Gardinal I., Ammouy A., Paul C. Moderate to severe psoriasis: from topical to biological treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23: 1324–1326.
37. Maza A., Richard M.A., Aubin F., et al. Significant delay in the introduction of systemic treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective multicentre observational study in outpatients from hospital dermatology departments in France. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167: 643–648.
38. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (1): 3–15.
39. Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42 (12): 1460–1468.
40. Haroon M., Gallagher P., FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1045–1050.
41. Coates L.C., Moverley A.R., McParland L., et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386 (10012): 2489–2498.

## A New Approach to the Management of Patients with Skin Psoriasis and Axial Lesions: Early Diagnosis and Accelerated Therapy

L.S. Kruglova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, N.O. Pereverzina<sup>1</sup>, N.S. Rudneva, PhD<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>2</sup> Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary

<sup>3</sup> Tula State University

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

**Research relevance.** An early manifestation of PsA in patients with psoriasis may be axial (axial) lesions. Spinal lesions occur in 25–70% of patients with already diagnosed PsA. Changes in the spine in early forms of PsA often occur clinically with few symptoms. Clinical risk factors for axial lesions are severe forms of skin psoriasis, young age of onset of psoriasis, severe peripheral arthritis, nail dystrophy, radiologically damaged joints, periostitis, elevated acute phase reagents, long duration of the disease, HLA-B27-positivity. The new approach in psoriasis treatment involves early prescription of highly effective drugs, therefore, there is an increasing emphasis in consensus documents on early diagnosis, early effective treatment and treatment to the goal.

**Research results.** In our study, the prevalence of axial lesions in patients with skin psoriasis, according to the ASAS inflammatory pain criteria, was 36.1%. According to a retrospective analysis, early manifestations of axial lesions in patients with skin psoriasis are aching, pulling pain in the back (37.2%) or neck (22.1%), as well as a feeling of stiffness in the back (46.3%) or neck (38.9%). According to MRI results, active sacroiliitis was detected in 95.4% of patients with skin psoriasis and inflammatory back pain (IBS). A significant association was found between the presence of IHD and ASI ( $p < 0.001$ ). Based on the psoriatic arthritis identification questionnaires (PEST, mPEST, SiPAS, ToPAS), we developed a possible universal screening for early manifestations of psoriatic arthritis in patients with skin psoriasis, taking into account axial lesions. The clinical part of the study consisted of prescribing an IL-17 blocker (netakimab) to patients with psoriasis and early manifestations of PsA. As a result of observations, there was no progression of structural damage on the radiograph of the cervical spine. The use of an IL-17A inhibitor led to a decrease in the severity of not only the axial manifestations of the disease, but also enthesitis and dactylitis. All patients reported a reduction in inflammatory back pain at 12, 24 and 52 weeks with a mean BASDAI score of 5.9 (SD = 2.3), 4.1 (SD = 1.3) and 2.7 (SD = 0.9) respectively.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, axial (axial) lesions, inflammatory back pain, genetically engineered biological therapy, netakimab, accelerated therapy





**ЭФЛЕЙРА®**  
нетакимаб

**ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17 ДЛЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

# ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА С ЗАБОТОЙ О БУДУЩЕМ ПАЦИЕНТА

- **Доказанная эффективность** в отношении кожных и суставных проявлений псориаза<sup>1</sup>
- **Снижение риска развития псориатического артрита**<sup>1-2</sup>
- **Более 3000** пациентов в России уже получили терапию препаратом Эфлейра®<sup>3</sup>

Реклама

<sup>1</sup> Препарат нетакимаб продемонстрировал эффективность в терапии проявлений псориаза в рамках международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-085/PLANETA. На данный момент представлены результаты основного плацебо-контролируемого периода исследования и открытого периода на протяжении 1 года. Так, к 12 неделе терапии нетакимабом в зарегистрированном режиме дозирования позволяет достигнуть ответа PASI75 у 83%, полного очищения кожи – у 33%. К году терапии доля пациентов, достигших PASI75, PASI90, PASI100, составила 93%, 77% и 56%, соответственно. Проявления онихоматриэксии по индексу NAPSI снизились в среднем на 90% к году терапии нетакимабом. Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Соколовский Е. В., Кохан М. М., Артемьева А. Б., Черняева Е. В., Иванова Р. А. Вестник дерматологии и венерологии. 2019, 95(2): 15–28. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>

<sup>2</sup> QP1159, B. Khalilov, Efficacy and safety of BCD-085, a novel IL-17 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, Data presented at: 28th EADV Congress, 9–13 October 2019, Madrid, Spain  
<sup>3</sup> У пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (BSA≥3) вероятность развития псориатического артрита в 2 раза выше, чем при отсутствии кожных проявлений (OR 2,21; 95% CI 1,73–3,01), нетакимаб обеспечивает снижение тяжести псориатического поражения, тем самым снижая риск прогрессирования псориаза и развития псориатического артрита. Mease PJ, Ertel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriatic arthritis: experience from the Corrona Registry. RMD Open 2019, 5: e000867. doi: 10.1136/rmdopen-2018-00086

<sup>3</sup> Уже почти 2000 пациентов нашли возможность лечить псориаз с помощью препарата Эфлейра (Data of Patient Recruitment Tracker Biocad). Согласно проведенному фармакоэкономическому анализу нетакимаб является наиболее доступным и оптимальным с фармакоэкономической точки зрения таргетным препаратом в терапии средне-тяжелого и тяжелого псориаза.  
 Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®. ЗАО «БИОКАД», Россия.  
 Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®. Краткое описание препарата Эфлейра®. Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439. Показания к применению. Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия, лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию, лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию. Противопоказания. Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата, клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, грудное вскармливание. С осторожностью. Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами, в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы, в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом. Режим дозирования. Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели. Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели. Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели. Особые указания. Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, отнесется к противопоказаниям для назначения нетакимаба. Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®. При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию. Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра® так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью. Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis. Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5% случаев. Нейтральность антител выявлено не было. Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отсутствует по рецепту.



# Зуд и боль при доброкачественных новообразованиях кожи: особенности коморбидных соотношений

А.В. Миченко, к.м.н.<sup>1,2,3,4</sup>, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.Н. Львов, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, Е.А. Кузьма<sup>1</sup>, А.Г. Царегородцева<sup>1</sup>, Д.В. Романов, д.м.н.<sup>3,5,6</sup>

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

Для цитирования: Миченко А.В., Круглова Л.С., Львов А.Н. и др. Зуд и боль при доброкачественных новообразованиях кожи: особенности коморбидных соотношений. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 16–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-16-23

<sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

<sup>3</sup> Международный институт психосоматического здоровья, Москва

<sup>4</sup> Институт пластической хирургии и косметологии, Москва

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>6</sup> Научный центр психического здоровья, Москва

*Зуд и боль не являются обязательными симптомами, но достаточно часто сопровождают доброкачественные новообразования кожи различного генеза. Коморбидные соотношения субъективных ощущений при доброкачественных новообразованиях кожи остаются недостаточно изученными.*

**Цель** – оценить коморбидные соотношения при субъективных ощущениях (зуда, боли, покалывания или других) среди пациентов с различными доброкачественными новообразованиями кожи.

**Материал и методы.** В исследование включены 76 пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи (23 мужчины и 53 женщины, средний возраст –  $45,4 \pm 15,3$  года). Для оценки субъективных ощущений применяли специально составленный опросник и визуальную аналоговую шкалу оценки зуда. При подозрении на наличие сопутствующих психосоматических расстройств проводили клиническое психопатологическое исследование.

**Результаты.** Из 76 пациентов на момент осмотра субъективные ощущения отмечали 13 (17,1%). Среди них на зуд жаловались 9 (11,8%) пациентов, в том числе с себорейными кератомами ( $n = 4, 5,3\%$ ), простыми меланоцитарными невусами ( $n = 2, 2,6\%$ ), рецидивными меланоцитарными невусами ( $n = 1, 1,3\%$ ), диспластическим невусом ( $n = 1, 1,3\%$ ). Один пациент с невусом Мейерсона отмечал зуд, боль и жжение ( $n = 1, 1,3\%$ ). Только боль отмечали по одному пациенту с простыми меланоцитарными невусами (1,3%) и с невусом Дюперра (1,3%). Еще два пациента (2,6%) с простыми приобретенными меланоцитарными невусами сообщали о покалывании в области новообразований. Зуд был ассоциирован с ростом новообразования ( $n = 6$ ), соматоформным расстройством ( $n = 2, 2,6\%$ ), сопутствующими обострениями крапивницы, воспалением фолликула в области невуса, ксерозом кожи, феноменом Мейерсона, травмой новообразования (по одному случаю, 1,3%). Психосоматические расстройства были представлены расстройствами невротического уровня (тревожно-нозогенной реакцией с соматизированным расстройством по типу соматоформного зуда и ипохондрической тревогой с соматоформной болью).

**Заключение.** В случае развития зуда и боли в новообразованиях, обычно протекающих без субъективных ощущений, в отсутствие объективных причин для зуда (коморбидные зудящие дерматозы, феномен Мейерсона, воспаление подлежащих структур фолликула, травма) частота психосоматических расстройств как возможной причины формирования телесных ощущений существенна; следует исключать тревожные и соматоформные расстройства.

**Ключевые слова:** меланоцитарные невусы, себорейный кератоз, зуд, боль



Большинство новообразований кожи не сопровождаются какими-либо субъективными ощущениями, и появление зуда либо болезненности в области ранее бессимптомного новообразования часто и у пациентов, и у врачей вызывает подозрение на развитие злокачественной опухоли кожи [1]. Действительно, в части случаев при росте злокачественной опухоли кожи возможно раннее появление симптома зуда [2].

Однако симптом зуда может присутствовать также и у пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи, такими как актинический кератоз, себорейный кератоз и др. Так, имеется ряд описаний случаев, в которых сообщается о зуде при доброкачественных новообразованиях кожи (табл. 1), традиционно не относимых к зудящим.

Интересно, что частота зуда при доброкачественных образованиях кожи, согласно некоторым исследованиям, может превышать таковую при злокачественных опухолях. Так, в работе Н.Л. Lee [3] оценивали частоту и особенности зуда в области эпителиальных доброкачественных и злокачественных новообразований, расположенных на коже лица. В это исследование были включены 327 пациентов с 327 новообразованиями, расположенными на коже лица, которые были верифицированы гистологически и включали 92 актинических кератоза, 71 себорейную кератому, 124 базальноклеточных рака и 40 плоскоклеточных раков. Из 327 пациентов 80 (24,5%) сообщали о зуде в области новообразования, и при доброкачественных образованиях, в особенности протекающих с явлениями воспаления, зуд встречался не реже и даже чаще, чем при злокачественных новообразованиях кожи (табл. 2). Также прослеживалась взаимосвязь между частотой развития зуда и локализацией новообразования на лице. Было показано, что зуд встречался чаще всего в очагах, расположенных на щеке (42,5%), несколько реже в области носа (15%), виска (13,8%) и реже всего на коже лба (10%) и в периоральной области (10%). Стоит отметить, что в этом исследовании при злокачественных новообразованиях кожи степень инвазии опухоли не влияла на выраженность зуда [3].

Есть несколько объективных причин возникновения зуда в доброкачественных новообразованиях кожи. Часто зуд может быть обусловлен воспалительным процессом в окружающих опухоль тканях и секрецией пруритогенных цитокинов и нейромедиаторов, что характерно для меланоцитарных новообразований [23]. С одной стороны, меланоцитарные невусы при гистологическом исследовании нередко окружены воспалительным инфильтратом из различных клеток, чаще всего лимфоцитов (в основном CD4<sup>+</sup> Т-клетки) и гистиоцитов, которые в разном количестве распределяются различным образом в прилежащих тканях. Природа такого инфильтрата не ясна, при выявлении обильного инфильтрата не исключается экзогенное раздражение или травма. Отдельно следует подчеркнуть, что в воспаленном невусе допустимо наличие атипичных клеток.

Таблица 1. Доброкачественные новообразования кожи, при которых описано наличие зуда

Группа новообразований кожи	Диагноз	Ссылка
Меланоцитарные	Гигантские врожденные меланоцитарные невусы	[4]
	Невус Ота	[5]
	Невус Мейерсона	[6]
Эпидермальные	Эпидермальный невус	[7]
	Кератоакантомы	[8, 9]
	Акрохордоны	[10]
	Эпидермолитические акантомы	[11, 12]
	Себорейный кератоз	[13]
	Доброкачественный лихеноидный кератоз	[14]
	Светлоклеточная акантома	[15]
Из придатков кожи	Порокератотический эккринный остиальный и дермальный протоковый невус	[16]
	Сирингомы	[17–19]
Сосудистые	Ангиокератома	[20]
Другие	Кожный нейрофиброматоз	[21]
	Эруптивные ксантомы	[22]

Таблица 2. Частота развития зуда при злокачественных и доброкачественных эпителиальных новообразованиях кожи лица, согласно данным исследования Н.Л. Lee [3]

Новообразования кожи	Частота встречаемости зуда, %
Актинический кератоз	37
Себорейный кератоз	26,8
Базальноклеточная карцинома	14,5
Плоскоклеточный рак	26,8

С другой стороны, выделяют несколько самостоятельных типов меланоцитарных невусов, сопровождающихся воспалительными изменениями различного характера, определяемыми клинически либо при гистологическом исследовании, – прежде всего невусы Дюперра, Мейерсона, Сэттона, Визнера [23]. Так, невус Дюперра характеризуется развитием воспаления в структурах придатков кожи, расположенных под невусом, возможно, вследствие разрыва сальножелезистой кисты. Воспалительный инфильтрат при этом имеет гранулематозный характер. Определяется смешанная воспалительная реакция, включающая гистиоциты, многоядерные гигантские клетки инородных тел, полиморфноядерные клетки, лимфоциты (преимущественно CD4<sup>+</sup>) и плазматические клетки (обычно в большом количестве). Невус Мейерсона клинически отличается присоединением к простому меланоцитарному невусу экзематозного воспаления в виде эритематозного пятна со слабым шелушением и микровезикулами на поверхности. Развитие аналогичной воспалительной реакции вокруг других новообразований, кроме ме-



ланоцитарных невусов (себорейных кератом, дерматофибром, меланом, келоидных рубцов), называют феноменом Мейерсона. Гистологически при невусе Мейерсона определяются спонгиоз, везикулы и паракератоз, сопровождающиеся интерстициальным воспалительным инфильтратом в верхних отделах дермы, состоящим в основном из CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Механизм развития такого воспаления не ясен, возможно, оно является результатом аллергического контактного дерматита, развития реакции гиперчувствительности или реакцией на инсоляцию.

Невус Сэттона также характеризуется плотным воспалительным инфильтратом с лимфоцитами в соотношении CD4:CD8 от 1:1 до 1:3. Большинство этих CD8<sup>+</sup> Т-клеток не экспрессируют цитотоксические маркеры.

Невус Визнера является дерматологическим симптомом синдрома, проявляющегося развитием меланомы кожи или увеальной меланомы, рака почки, мезотелиомы и других новообразований [24, 25]. Синдром вызван двуаллельной потерей или инактивацией *BAP1* в хромосоме 3p21,38, которая связывается с *BRCA1* и функционально участвует в развитии ответа на повреждение ДНК. Невус Визнера при гистологическом исследовании состоит из различных популяций атипичных меланоцитов, сгруппированных пластообразно или в виде атипичных гнезд, преобладают крупные эпителиоидные меланоциты. При иммуногистохимическом исследовании в невусе Визнера определяется отсутствие экспрессии *BAP1*, что позволяет отличить его от невуса Шпиц, в котором экспрессия белка сохранна. Также большинство невусов Визнера (до 88% случаев) имеют мутации в гене *BRAF*, что не характерно для невусов Шпиц. В большинстве случаев имеется умеренный лимфоцитарный инфильтрат.

Также значительное количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов характерно для *BAP1*-негативного атипичного невуса Шпиц и меланоцитарных невусов с признаками регресса.

Стоит подчеркнуть, что доказана прямая пропорциональная связь между увеличением выраженности воспаления и тяжестью зуда.

Другой причиной зуда новообразований может являться активный рост опухоли, сопровождающийся раздражением расположенных в коже полимодалных С-волокон, отличающихся нечувствительностью к гистамину, но восприимчивых к механическим раздражителям [3]. С-волокна передают сигнал в задние рога спинного мозга и далее по спиноталамическому тракту в кору головного мозга, где формируется ощущение зуда [26, 27].

Вторым важным субъективным ощущением, развивающимся в области новообразований кожи, является боль. Боль может сопровождать рост злокачественных новообразований кожи [28]. При наиболее распространенных злокачественных опухолях кожи, к которым относятся базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак и меланома, частота встречаемости боли составила 42,5, 19,9 и 3,7% соответствен-

но [29]. Тем не менее для ранних этапов развития злокачественных опухолей кожи боль не характерна. А для некоторых доброкачественных новообразований боль является даже патогномичным симптомом, например для лейомиомы. Количество новообразований, при которых описаны болезненные ощущения, постепенно увеличивается. В 2019 г. для запоминания 25 болезненных новообразований кожи был предложен акроним CALM HOG FLED PEN AND GETS BACK [30], что дословно переводится с английского языка как «спокойный кабан убежал в загон и возвращается обратно» и объединяет следующие нозологии: кальциноз кожи, ангиоэндотелиома, лейомиома, метастазы, гидраденома, остеома кожи, гломусная опухоль, фибромиксома, лейомиосаркома, эккринная ангиоматозная гамартома, болезнь Деркума (нейролипоматоз), пьезогенные папулы стоп, эккринная спираденома, неврилеммома, ангиолипома, неврома, дерматофиброма, зернистоклеточная опухоль, эндометриома, тромб, рубец, голубой пузырчатый невус, ангиома, хондродерматит узловатый завитковый, келоид.

В то же время большое количество работ посвящено изучению психосоматических аспектов зуда и боли у пациентов различного профиля. Показано, что хронический зуд часто ассоциирован с сопутствующими тревогой и депрессией. При этом отмечается двусторонняя связь между зудом и психическим расстройством: например, не только зуд способствует развитию тревоги, но и сама тревога также потенцирует зуд, создавая замкнутый патологический цикл «зуд – тревога». Также немаловажную роль в восприятии зуда играют индивидуальные характеристики пациента, включая особенности личности, менталитет, степень внушаемости [31]. Было показано, что пациенты с хроническим зудом подвержены более высокому риску развития суицидальных мыслей [32].

Тем не менее соотношения субъективных ощущений при доброкачественных новообразованиях кожи с коморбидными расстройствами, в том числе психосоматического спектра, остаются недостаточно изученными.

*Цель исследования* – оценить этиологическую структуру и коморбидные соотношения субъективных ощущений (зуда, боли, покалывания или других) среди пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи.

## Материал и методы

Проведено обсервационное многоцентровое одномоментное сплошное неконтролируемое исследование. Критериями включения служили возраст старше 18 лет, верификация доброкачественного новообразования кожи дерматологом по данным клинической, дерматоскопической картины, по показаниям – при помощи гистологического исследования. Критерии невключения: возраст менее 18 лет; наличие тяжелых психических расстройств; неспособность заполнять опросник, предложенный в рамках исследования. Критерии исключения: отказ пациента от гистоло-



гической верификации диагноза при наличии клинических и/или дерматоскопических показаний, а также гистологическая верификация злокачественного новообразования кожи при дополнительном обследовании.

С сентября 2021 г. по октябрь 2022 г. были включены в исследование 76 пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи, в том числе 23 мужчины и 53 женщины, обратившихся к дерматовенерологу Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, Института пластической хирургии и косметологии и Международного института психосоматического здоровья.

После подписания информированного добровольного согласия все пациенты прошли клиническое дерматологическое обследование, дерматоскопическое исследование, по показаниям для исключения злокачественной опухоли кожи проводилась эксцизионная биопсия с гистологической верификацией диагноза, для проведения которой пациентов направляли к онкологу по месту регистрации. В конце консультации и обследования дерматолог ставил диагноз, регистрировал сопутствующие заболевания по данным опроса и предоставленной пациентом медицинской документации, регистрировал информацию о длительности существования и локализации новообразования. Первичной конечной точкой служило развитие зуда у пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи, дополнительной конечной точкой – выявление психосоматических расстройств по данным клинического психиатрического обследования (проводимого при наличии показаний).

Для регистрации основных и дополнительных исходов использовали специально разработанную индивидуальную регистрационную карту пациентов. Всем пациентам было предложено заполнить анонимный опросник, включающий паспортную часть (возраст, пол, образование, семейное положение, профессиональная занятость, вес, рост, наличие стрессовых событий за последние шесть месяцев, наличие суицидальных мыслей), блок для оценки зуда и других ощущений. Для регистрации наличия и характеристик субъективных ощущений применяли специально составленный опросник, включающий вопросы о наличии зуда и степени его выраженности по визуальной аналоговой и десятибалльной шкале, наличии боли, покалывания, жжения или других ощущений.

При подозрении на наличие сопутствующих психосоматических расстройств и при согласии пациентов проводили клиническое психиатрическое обследование для выявления сопутствующих психических расстройств и оценки их связи с субъективными ощущениями в области новообразований кожи.

В работе использовали методы описательной статистики, качественные признаки описывали с использованием относительных показателей (проценты), с указанием абсолютных величин и доверительного интервала для доли.

## Результаты

В структуре диагнозов преобладали доброкачественные меланоцитарные новообразования – 50 (66,7%) пациентов (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,560–0,770), реже регистрировали эпителиальные новообразования – 22 (29,3%) пациента (95% ДИ 0,190–0,400), и по 1 (1,3%) случаю (95% ДИ 0,012–0,039) составили соединительнотканые, сосудистые и новообразования из придатков кожи (трихоэпителиомы в рамках синдрома Брука – Шпиглера) (табл. 3).

Среди сопутствующих заболеваний были зарегистрированы сердечно-сосудистые заболевания (n = 4, в том числе артериальная гипертензия, атеросклероз), ревматологические (n = 1, ревматоидный артрит), другие (n = 8, в том числе миопия у четырех пациентов и по одному случаю бронхиальной астмы, крапивницы, мышечной дистонии, хронического гастрита в ремиссии). У пациента с крапивницей отмечалось совпадение эпизодов зуда новообразования с обострениями крапивницы в анамнезе.

Из 76 пациентов на момент осмотра субъективные ощущения отмечали 13 пациентов (17,1%; 95% ДИ 0,130–0,3174).

Среди них на зуд жаловались 8 (10,5%) пациентов (95% ДИ 0,0543– 0,194), в том числе с простыми приобретенными меланоцитарными невусами – 2 (2,6%) (95% ДИ 0,010–0,060), рецидивными невусами – 1 (1,3%) (95% ДИ 0,012–0,039), диспластическим не-

Таблица 3. Характеристика спектра доброкачественных новообразований у пациентов исследуемой выборки (n = 76)

Группа новообразований	Диагноз	Число пациентов		95% ДИ
		n, абс.	доля, %	
Эпителиальные	Себорейные кератомы	16	21,1	0,119–0,302
	Акрохордоны	4	5,3	0,002–0,103
	Вульгарные бородавки	1	1,3	-0,012–0,039
Соединительнотканые	Дерматофиброма	1	1,3	-0,012–0,039
Сосудистые	Гемангиома	1	1,3	-0,012–0,039
Меланоцитарные	Диспластический меланоцитарный невус	2	2,6	-0,010–0,060
	Невус Дюперра	1	1,3	-0,012–0,039
	Галоневусы	1	1,3	-0,012–0,039
	Простые приобретенные меланоцитарные невусы (не множественные)	37	48,7	0,370–0,600
	Множественные простые приобретенные меланоцитарные невусы	9	11,8	0,050–0,190
	Невус Мейерсона	1	1,3	-0,012–0,039
	Рецидивный невус	1	1,3	-0,012–0,039
Из придатков кожи	Трихоэпителиома	1	1,3	-0,012–0,039



вусом кожи правого плеча – 1 (1,3%) (95% ДИ 0,012–0,039), себорейными кератомами – 4 (5,3%) (95% ДИ 0,0207–0,128), включая пациента с травмированной кератомой, который жаловался на зуд и боль, – 1 (1,3%) (95% ДИ 0,012–0,039).

Один (1,3%) пациент с невусом Мейерсона отмечал зуд, боль и жжение (95% ДИ 0,012–0,039).

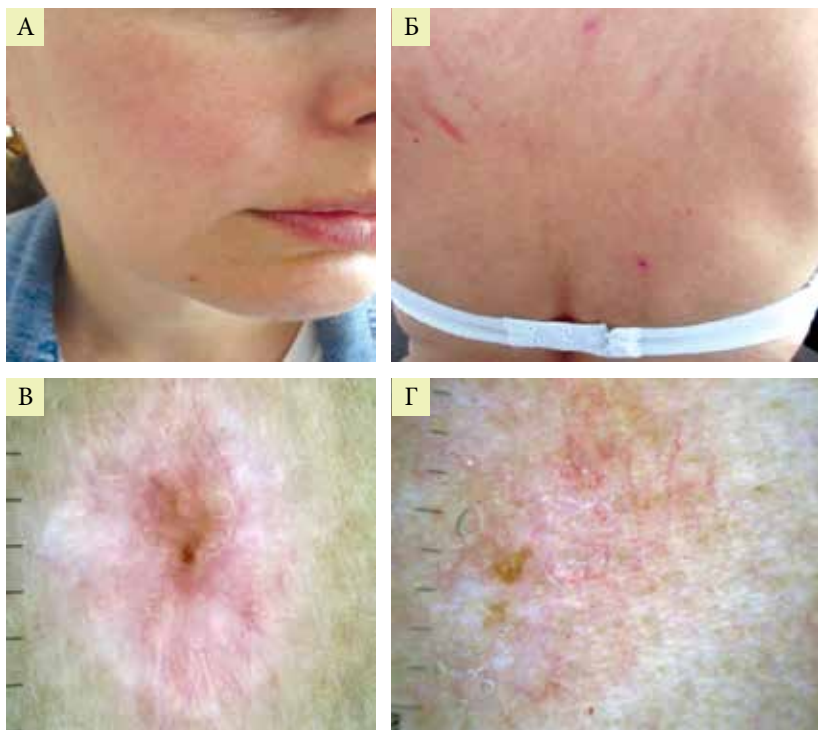
Только боль отмечали 2 (2,6%) пациента (95% ДИ 0,010–0,060): с простыми меланоцитарными невуса-

ми – 1 (1,3%) пациент (95% ДИ 0,012–0,039) и с невусом Дюперра – 1 (1,3%) пациент (95% ДИ 0,012–0,039) (рис. 1).

Еще 2 (2,6%) пациента (95% ДИ 0,010–0,060) с простыми приобретенными меланоцитарными невусами сообщали о покалывании в области новообразований. Потенциальные причины зуда и других субъективных ощущений, а также коморбидные расстройства обобщены в табл. 4.

Клиническое психопатологическое обследование прошли два пациента с меланоцитарными новообразованиями кожи. Одна пациентка с зудом в области рецидивных невусов также предъявляла жалобы на нарушение сна и обнаруживала ипохондрическую тревогу по поводу возможного наличия меланомы (онкофобия). Вторая пациентка сообщала о болезненности не только невусов, но и за их пределами – в области старых рубцов, дерматофибромы, лимфатических узлов. Далее подробнее представлена психосоматическая природа этих ощущений.

Пациентка К., 44 года, обратилась с жалобами на зуд в области удаленного ранее невуса на коже правой носогубной складки и спины, плохой сон, страх возможного наличия меланомы. Около года назад были удалены два новообразования кожи правой носогубной складки и спины без патоморфологического исследования. Спустя два месяца после удаления (на фоне информирования в средствах массовой информации и по телевидению о меланоме) у пациентки появилась онкофобическая (тревожная) реакция на отсутствие гистологического исследования удаленных новообразований. Возник зуд в области рубцов, на фоне которого появились эскориации, корки, воспалительный компонент (рис. 1). Пациентка самостоятельно начала использовать крем бетаметазона. При дерматоскопии окраска рубца ярко-розовая, появились сосуды, шелушение, прерывистая пигментная сеть, признаков озлокачествления нет.



**Рис. 1.** Рецидивные невусы на коже правой носогубной складки (А) и коже спины справа (Б), при дерматоскопии определяется гомогенная светлорозовая пигментация по краю (В) и в центре (Г) рубца

**Таблица 4.** Субъективные ощущения в области новообразований и потенциальные причины в изучаемой выборке

Пациент №, пол	Диагноз	Субъективные ощущения	Интенсивность ощущений по ВАШ, баллы	Потенциальная причина субъективных ощущений
1, ж	Простые приобретенные меланоцитарные невусы	Зуд	1	Обострения крапивницы
2, м	Простые приобретенные меланоцитарные невусы	Зуд	4	Рост образования
3, ж	Рецидивные невусы	Зуд	1	Соматоформное расстройство
4, м	Невус Мейерсона	Зуд, боль, жжение	6	Феномен Мейерсона
5, м	Диспластический невус	Зуд	3	Рост образования
6, ж	Невус Дюперра	Боль	5	Воспаление структур волосяного фолликула под невусом
7, ж	Простые приобретенные меланоцитарные невусы	Боль	4	Соматоформное расстройство
8, м	Простой приобретенный меланоцитарный невус	Покалывание	1	Ксероз кожи
9, ж	Простой приобретенный меланоцитарный невус	Покалывание	1	Рост образования
10, ж	Себорейный кератоз	Зуд	3	Рост образования
11, ж	Себорейный кератоз	Зуд	4	Рост образования
12, ж	Себорейный кератоз, раздраженный	Зуд, боль	2	Травма новообразования
13, ж	Себорейный кератоз	Зуд	2	Рост образования

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала.



Психотерапевтом был подтвержден застревающий тип акцентуации характера (ананкастический личностный паттерн согласно МКБ-11), отмечено наличие соматоформного зуда. Признаков депрессии при этом не выявлено. Диагноз: «тревожно-ипохондрическая нозогенная реакция с соматизированным феноменом по типу соматоформного зуда (соматизированная тревога)» – код МКБ-10 F43.3 (расстройство адаптации/приспособительных реакций). Рекомендована психотерапия.

Пациентка Н., 32 лет, обратилась с жалобами на болезненные ощущения в невусах и изменение их цвета и размера. Из анамнеза известно, что в 2012 г. после разрыва романтических отношений была отмечена паническая атака с агорафобией, за которой последовало присоединение тревоги о здоровье (по типу онкофобии) и возникновение различных псевдосоматических жалоб (головные боли, боли в суставах, боли в сердце, боли в лимфоузлах и невусах), причины которых при обследовании у неврологов, ревматологов, кардиологов установить не удалось. В результате пациентка настояла на удалении множества новообразований кожи. Однако боли продолжали беспокоить, в том числе в рубцах на месте удаленных невусов и в области дерматофибром. При осмотре определяются множественные округлые коричневые пятна диаметром до 2–3 мм от светло-коричневого до темно-коричневого цвета, равномерной окраски, с гладкой поверхностью (рис. 2). При дерматоскопическом исследовании меланоцитарные образования с сетчатой и глобулярно-сетчатой структурой, в некоторых очагах визуализируется атипичная пигментная сеть. Патоморфологическое исследование выявило диспластические невусы и сложные меланоцитарные невусы. Психиатром был выставлен диагноз недифференцированного соматоформного расстройства (код МКБ-10 F45.1) и отмечены следующие особенности: псевдосоматические жалобы возникли задолго до трансформации невуса и не ограничиваются кожным покровом; все изменения образования на коже сопровождаются ипохондрической тревогой и ассоциированными с ней болевыми ощущениями по типу соматоформных/идиопатических алгий. Особенностью состояния является доверенная аутоагрессия (настойчивые обращения к специалистам с целью удаления «доставляющих боль новообразований»), что указывает на сверхценный уровень ипохондрических идеаторных феноменов. Имеется семейная и профессиональная дезадаптация. Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение у дерматовенеролога и лечение у психиатра.

### Обсуждение

Субъективные ощущения при новообразованиях кожи отмечались в 17,1% случаев, чаще всего выявлялся зуд – у 9 (11,8%) пациентов, реже боль – у 2 (22,2%) пациентов и покалывание – у 2 (22,2%) пациентов. У части пациентов причиной субъективных ощущений в области новообразований служили сопутствующие дерматологические расстройства (крапивница, ксероз, феномен Мейерсона) и объективный рост но-

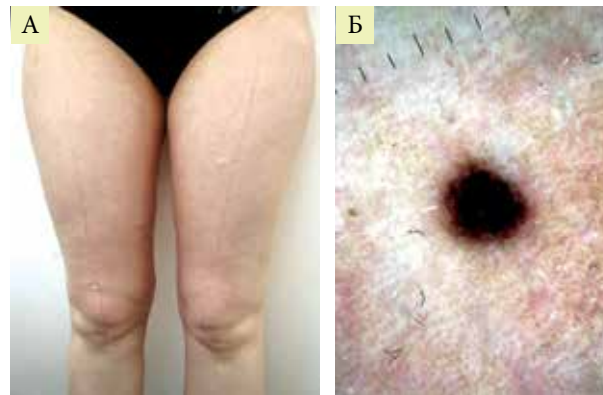


Рис. 2. На коже бедер множественные рубцы и единичные невусы (А), при дерматоскопии имеющие доброкачественную (гомогенную) модель строения (Б)

вообразования. В двух случаях (22,2%) развитие субъективных ощущений (в одном случае зуда, в другом болезненности) имело психосоматическую природу и являлось симптомом соматоформного расстройства. В настоящем исследовании показано, что в части случаев субъективные ощущения в области доброкачественных новообразований кожи не имеют объективно обоснованной соматической причины и связаны с ассоциированным психосоматическим расстройством. Случаи развития зуда и боли в области доброкачественных новообразований кожи в настоящем исследовании были представлены расстройствами невротического круга и соответствовали критериям диагностики соматоформных расстройств, включающим формирование «псевдосоматических» симптомов не только при полном отсутствии соматического заболевания, но и при наличии объективных соматических изменений, которыми, однако, нельзя полностью объяснить характер и интенсивность субъективных ощущений пациента.

Аналогичные феномены были описаны, например, при атопическом дерматите, когда кожный органический невроз фактически накладывался на дерматологическое заболевание и характер и интенсивность ощущений не могли быть объяснены кожным статусом и получили название амплифицированного зуда [34]. Также следует отметить клинические особенности, характерные для пациентов с субъективными ощущениями психосоматического характера в области новообразований кожи, которые могут служить ориентиром при выявлении психосоматических расстройств: возникновение субъективных ощущений не в солитарном очаге, а в ряде новообразований разной нозологической принадлежности или поражений кожи (например, рубцов) либо на неизменной коже, сочетание с другими псевдосоматическими жалобами (субъективные ощущения в других органах), изменчивая локализация субъективных ощущений и их характеристик (чередование ощущений зуда, боли, покалывания), а также наличие преувеличенной тревоги о здоровье. Возможны ипохондрические изменения с формированием избегающего и «прове-



ряющего» поведения, с повторными обращениями к врачам, например, для исключения злокачественного характера зудящих новообразований кожи. Настоящее исследование имеет определенные ограничения, связанные с относительно небольшим размером выборки, отсутствием контрольной группы. Поэтому полученные результаты могут быть уточнены в будущих исследованиях на более крупных выборках, в сравнении с пациентами с другими заболеваниями или злокачественными новообразованиями кожи. Также следует подчеркнуть, что в выборке не оказалось пациентов с системными заболеваниями, обычно ассоциированными с зудом (сахарный диабет, почечная недостаточность и другие), при которых, как правило, отмечается диффузный характер зуда. По-видимому, зуд отдельных новообразований, служивший критерием включения в настоящее исследование, для этих пациентов не характерен.

## Заключение

В литературе проблема субъективных ощущений в области новообразований кожи обсуждается пре-

имущественно в контексте ассоциации ощущений со злокачественным характером новообразования либо как случайная находка в рамках описания случаев. В то же время гиподиагностика психосоматических расстройств, ассоциированных с субъективными ощущениями в области новообразований кожи, потенциально может способствовать проведению излишних эксцизионных биопсий, как, например, во втором представленном в настоящей статье случае. В настоящей работе показано, что зуд в области новообразований встречается достаточно часто (у каждого пятого пациента с новообразованиями кожи) и в части случаев может быть объяснен объективными соматическими изменениями (ассоциация с зудящими дерматозами, ростом новообразования, ксерозом кожи, клиническими характеристиками новообразования – наличием феномена Мейерсона, воспалением подлежащего фолликула, травматическим повреждением). Однако почти в каждом десятом случае ощущения (зуд или боль) имели психосоматическую природу и были обусловлены сопутствующим соматоформным расстройством. ●

## Литература

1. Askari S.K., Schram S.E., Wenner R.A., et al. Evaluation of prospectively collected presenting signs/symptoms of biopsy-proven melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and seborrheic keratosis in an elderly male population. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56 (5): 739–747.
2. Berhane T., Halliday G.M., Cooke B., Barnetson R.S. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146: 810–815.
3. Lee H.J., Kim G.W., Kim H.S., et al. Pruritus in epithelial tumours of the face. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (11): e496–e497.
4. Mir A., Agim N.G., Kane A.A., et al. Giant congenital melanocytic nevus treated with trametinib. *Pediatrics.* 2019; 143 (3): e20182469.
5. Quenan S., Struveven V., Saxer N., et al. Pruritic acquired nevus of Ota. *Dermatology.* 2013; 227 (2): 186–168.
6. Чеховская А.С. Клиническая и дерматоскопическая характеристика невусов с венчиком. *Дерматология та венерология.* 2017; 4 (78): 89–93.
7. Zidan A., Christie C., Lewis F., Calonje J. Inflammatory linear verrucous epidermal naevus: an unusual cause of vulvar pruritus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2021; 46 (2): 397–399.
8. Mascitti H., De Masson A., Brunet-Possenti F., et al. Successful treatment of generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski with acitretin. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2019; 9 (2): 383–388.
9. Hijazi M.M., Succaria F., Ghosn S. Multiple localized epidermolytic acanthomas of the vulva associated with vulvar pruritus: a case report. *Am. J. Dermatopathol.* 2015; 37 (4): e49–52.
10. Belgam Syed S.Y., Lipoff J.B., Chatterjee K. *Acrochordon.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Aug 8.
11. Martínez-Doménech A., García-Legaz Martínez M., Partarrieu-Mejías F., et al. Response of pruritic scrotal epidermolytic acanthomas to pimecrolimus 1% cream. *Dermatol. Online J.* 2021; 27 (2): 13030/qt50g2z27m.
12. García-Martínez P., Curto-Barredo L., Rovira-López R., Pujol R.M. Acanthomas epidermólitos múltiples del escroto: lo que el prurito genital puede seconder. *Actas Dermosifiliogr. (Engl. Ed.).* 2018; 109 (1): 81–82.
13. Zhang Y., Pyla V. Seborrheic keratoses-induced generalized pruritus. *Int. J. Dermatol.* 2014; 53: e332–e346.
14. Kim H.S., Park E.J., Kwon I.H., et al. Clinical and histopathologic study of benign lichenoid keratosis on the face. *Lippincott Williams & Wilkins,* 2013.
15. Идрис Л.Я., Чундокова М.А., Смирнов А.Н. и др. Билатеральная светлоклеточная акантома грудных желез у мальчика 13 лет: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19 (5): 359–363.
16. Agrawal R., Karanovic S., Gee B.C., Carr R.A. A pruritic hyperkeratotic plaque on the foot of a 35-year-old woman. *Clin. Exp. Dermatol.* 2020; 45 (6): 771–774.
17. Kopera D., Soyer H.P., Cerroni L. Vulvar syringoma causing pruritus and carcinophobia: treatment by argon laser. *J. Cutan. Las. Ther.* 1999; 1: 181–183.
18. Ciarloni L., Frouin E., Bodin F., Cribier B. Syringoma: a clinicopathological study of 244 cases. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2016; 143 (8–9): 521–528.
19. Niakan S., Patino A., Jadhav N., et al. Syringomatous adenoma of the nipple with microcalcifications on mammography: a case report. *Breast J.* 2021; 27 (2): 170–172.





20. Vash-Margita A., Smith Y.R., Rabah R., et al. Adolescent vulvar angiokeratoma associated with lichen sclerosus. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2019; 32 (4): 440–442.
21. Lutterodt C.G., Mohan A., Kirkpatrick N. The use of electrodesiccation in the treatment of cutaneous neurofibromatosis: a retrospective patient satisfaction outcome assessment. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2016; 69 (6): 765–769.
22. Kashif M., Kumar H., Khaja M. An unusual presentation of eruptive xanthoma. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (37): e4866.
23. Fernandez-Flores A., Saeb-Lima M. The inflammatory infiltrate of melanocytic nevus. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2014; 55 (4): 1277–1285.
24. Wiesner T., Obenaus A.C., Murali R., et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat. Genet.* 2011; 43 (10): 1018–1021.
25. Llamas-Velasco M., Pérez-González Y.C., Requena L., Kutzner H. Histopathologic clues for the diagnosis of Wiesner nevus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70 (3): 549–554.
26. Schmelz M., Schmidt R., Weidner C., et al. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J. Neurophysiol.* 2003; 89: 2441–2448.
27. Steinhoff M., Bienenstock J., Schmelz M., et al. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126: 1705–1718.
28. Mills K.C., Kwatra S.G., Feneran A.N., et al. Itch and pain in nonmelanoma skin cancer: pain as an important feature of cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 2012; 148 (12): 1422–1423.
29. Yosipovitch G., Mills K.C., Nattkemper L.A., et al. Association of pain and itch with depth of invasion and inflammatory cell constitution in skin cancer: results of a large clinicopathologic study. *JAMA Dermatol.* 2014; 150 (11): 1160–1166.
30. Cohen P.R., Erickson C.P., Calame A. Painful tumors of the skin: "CALM HOG FLED PEN AND GETS BACK". *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2019; 12: 123–132.
31. Stumpf A., Schneider G., Ständer S. Psychosomatic and psychiatric disorders and psychological factors in pruritus. *Clin. Dermatol.* 2018; 36 (6): 704–708.
32. Halvorsen J.A., Dalgard F., Thoresen M. Itch and pain in adolescents are associated with suicidal ideation: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm. Venereol.* 2012; 92: 449–581.
33. Львов А.Н., Бобко С.И., Романов Д.В. Соматоформный и амплифицированный зуд. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013; 4: 39–43.

### Subjective Sensations in Benign Skin Tumors: Psychosomatic Aspects in a Case Series

A.V. Michenko, PhD<sup>1,2,3,4</sup>, L.S. Kruglova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.N. Lvov, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, E.A. Kuzma<sup>1</sup>, A.G. Tsaregorodtseva<sup>1</sup>, D.V. Romanov, PhD<sup>3,5,6</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>2</sup> Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University

<sup>3</sup> International Institute of Psychosomatic Health, Moscow

<sup>4</sup> Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>6</sup> Mental Health Research Center, Moscow

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

*Neoplastic skin lesions are sometimes associated with itch and pain. The relationship between itch, pain and psychosomatic disorders has been proven. Psychosomatic relationships in benign skin lesions remain underinvestigated.*

**Aim** – to evaluate the frequency, aetiology and association of subjective sensations (itch, pain, tingling or others) with psychosomatic disorders in patients with benign neoplastic skin lesions.

**Material and methods.** The study included 76 patients with benign neoplastic skin lesions (23 men and 53 women, mean age 45.4 ± 15.3 years). A specially designed questionnaire was used to assess subjective sensations. If associated psychosomatic disorders were suspected, a clinical psychiatric examination was performed.

**Results.** At the time of examination, subjective sensations were reported by 13 (17.1%) patients. Among them, 9 (11.8%) patients complained of itch, including those with seborrheic keratoses (n = 4, 5.3%), simple melanocytic nevi (n = 2, 2.6%), recurrent nevi (n = 1, 1.3%), dysplastic nevus (n = 1, 1.3%). One patient with Meyerson nevus reported about itch, pain, and burning (n = 1, 1.3%). Only pain was noted by patients with simple melanocytic nevi (n = 1, 1.3%;) and with Duperrat nevus (n = 1, 1.3%). Two more patients (2.6%) with simple acquired melanocytic nevi reported tingling in the area of the skin lesions.

Itch was associated with the growth of the lesion (n = 6), somatoform disorder (n = 2, 2.6%), concomitant exacerbations of urticaria, inflammation of the follicle under the nevus, xerosis of the skin, Meyerson phenomenon, trauma of the lesion (each in one case, 1.3%). Psychosomatic disorders presented as neurotic disorders (anxious-nosogenic reaction with somatization disorder with somatoform itch and hypochondriac anxiety with somatoform pain).

**Conclusion.** In patients with itching and painful benign skin neoplasms, which usually develop without subjective symptoms, if there is no objective reasons for itch (comorbid itchy dermatoses, Meyerson phenomenon, inflammation of the underlying follicle structures, trauma), psychosomatic disorders can often cause bodily sensations; anxiety and somatoform disorders should be excluded.

**Key words:** melanocytic nevi, seborrheic keratosis, pruritus, pain



# Опыт применения дюрантного кортикостероида при гипертрофических рубцах кожи

Л.С. Круглова, д.м.н., проф., А.Р. Ногеров, Н.В. Грязева, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Грязева, [tynrik@yandex.ru](mailto:tynrik@yandex.ru)

Для цитирования: Круглова Л.С., Ногеров А.Р., Грязева Н.В. Опыт применения дюрантного кортикостероида при гипертрофических рубцах кожи. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-24-28

*Терапия пациентов с гипертрофическими рубцами (ГР) представляет достаточно сложную задачу, а объем методов лечения напрямую зависит от длительности существования рубца, его размера и локализации.*

**Материал и методы.** Под наблюдением находился 31 пациент с ГР, среди них 18 (58,1%) женщин и 13 (41,9%) мужчин в возрасте от 21 до 56 лет. У всех пациентов длительность существования рубцов составила  $6,2 \pm 1,7$  месяца и не превышала один год (свежие рубцы). В первую группу вошли 14 пациентов, которым проводили четыре процедуры внутриочагового введения глюкокортикостероидов (ГКС) (препарат Дипромета в дозе  $2,0 \text{ мл}/10 \text{ см}^2$ ) с интервалом две недели; начиная с третьей инъекции после получения клинического эффекта дюрантный препарат Дипромета разводили 1:1 с анестетиком. Во вторую группу вошли 17 пациентов, которым проводили две процедуры пневмокинетической терапии с дюрантным ГКС (препарат Дипромета в дозе  $2 \text{ мл}/10 \text{ см}^2$ ) с интервалом один месяц.

**Результаты.** После проведения терапии снижение суммарного дерматологического индекса качества жизни в первой группе составило 35,3%, во второй группе – 49,6%, дерматологический индекс шкалы симптомов в первой группе снизился с  $15,6 \pm 1,9$  до  $6,4 \pm 1,1$  балла ( $p = 0,013$ ) – на 58,9%, во второй группе – с  $15,7 \pm 1,4$  до  $5,5 \pm 0,8$  балла ( $p = 0,037$ ) – на 64,9%.

**Заключение.** Внутриочаговое введение дюрантного кортикостероида, содержащего бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат, при лечении гипертрофических рубцов является высокоэффективным и безопасным методом, при этом более значительный эффект был отмечен в группе с использованием технологии пневмокинетической доставки препарата.

**Ключевые слова:** гипертрофические рубцы, дюрантный кортикостероид, Дипромета, внутриочаговое введение, пневмокинетическая терапия

Гипертрофические рубцы (ГР) – часто встречающаяся патология в дерматологической практике [1]. Эти патологические поражения клинически сложны для лечения и могут быть причиной значительного снижения качества жизни пациентов [2]. ГР в основном наблюдаются у более молодых людей и в этнических группах с более темными фототипами (афроамериканцы, азиаты

и латиноамериканцы) [3]. Так, по оценкам ряда исследователей, 5–16% афроамериканцев и выходцев из Латинской Америки имеют патологические рубцы [4]. Дополнительный риск обусловлен отягощенным анамнезом, присоединением вторичной инфекции при заживлении раны, воздействием триггерных факторов (ультрафиолет), сопутствующей соматической патологией [5]. В настоящее



	Незрелый гипертрофический рубец	Гипертрофический рубец	Мелкий келоидный рубец	Крупный келоидный рубец	Обширные гипертрофические рубцы после ожогов
Первичная терапия	Силиконовое покрытие – два месяца				Лечение в условиях специализированного стационара
	Инъекции ГКС: 2,5–20 мг/мл (лицо) и 20–40 мг/мл (тело), топические ГКС Ботулинотерапия				
	Ферментативные препараты				
	Аппаратные методы, форец ГКС, гиалуронидазы, коллагеназы				
Компрессионная терапия –12 месяцев					
Вторичная терапия	Аппаратные методы	Лазерная терапия, УЗ-терапия, RF-терапия, Букки-терапия, криотерапия, дермабразия, пилинг, плацентарные препараты			Комплексное поэтапное ведение пациентов (год и более)
		Хирургическое иссечение с последующим использованием силиконовых покрытий			
	Ферментативные препараты, топические/инъекционные ГКС, 5-ФУ, ботулинотерапия				

Рис. 1. Рекомендации по лечению патологических рубцов

время патогенез ГР до конца не изучен. Основные механизмы основаны на aberrantной реакции заживления раны вследствие внешних воздействий, что обусловлено нарушениями процесса ремоделирования внеклеточного матрикса [6]. Возникает чрезмерная воспалительная реакция, увеличивается количество фибробластов, а их активность, в свою очередь, приводит к избыточному формированию внеклеточного матрикса. Активируются трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), особенно TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, тромбоцитарного происхождения фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), эпидермальный фактор роста (EGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), в результате усиливаются образование капилляров, синтез коллагена первого типа и увеличивается общий объем рубца [3]. Эти цитокины являются не только фиброгенными факторами роста, но и хемотаксическими агентами для эпителиальных клеток, эндотелиальных клеток, нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток и фибробластов.

К первой линии лечения ГР относятся внутриочаговые инъекции глюкокортикостероидов (ГКС), стероидные ленты/пластыри или высокоактивные топические стероиды (рис. 1).

Клиническая практика показывает, что внутриочаговые инъекции ГКС являются наиболее эффективным методом при применении стероидов [7]. В основе механизма действия ГКС лежат их противовоспалительный и антипролиферативный эффекты. Кроме того, стероидная терапия снижает синтез коллагена, продукцию гликозаминогликанов, пролиферацию фибробластов, стимулирует дегенерацию коллагена и фибробластов [8]. Другим предполагаемым механизмом является индукция вазоконстрикции, опосредованная связыванием топического стероида с классическими глюкокортикоидными рецепторами.

Эффективность инъекционного введения стероидов при гипертрофических рубцах варьирует от 50 до 100%, а риск рецидива составляет от 9 до 50% [9]. В большинстве исследований описывается использование триамцинолона ацетонида (ТАЦ), который применяют отдельно, либо в сочетании с другими препаратами, такими как 5-фторурацил (5-ФУ), верапамил, либо в комбинации с криотерапией или хирургическими методами коррекции. Концентрация ТАЦ для инъекций составляет от 10 до 40 мг/мл, но рекомендуемая концентрация ТАЦ при монотерапии составляет 40 мг/мл [10]. Инъекции проводят один-два раза в месяц. Внутриочаговые инъекции стероидов могут вызывать побочные эффекты, такие как атрофия кожи или телеангиоэктазии [11], однако двухкомпонентные ГКС, обладающие пролонгированным действием, имеют ряд преимуществ при внутриочаговом введении [12].

В состав препарата Дипромета входят бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат. Бетаметазона натрия фосфат хорошо растворим в воде и после введения быстро подвергается гидролизу, что обеспечивает быстрое начало терапевтического действия. Бетаметазона дипропионат медленно абсорбируется из депо, метаболизируется постепенно, что обуславливает длительное действие препарата, и выводится в течение более чем 10 дней. Таким образом, препарат Дипромета благодаря двухкомпонентному составу характеризуется быстрым наступлением эффекта и его пролонгацией, что делает его препаратом выбора для внутриочагового введения и позволяет использовать один раз в 10–14 дней.

При этом вопросы возможных сочетанных методов нуждаются в дальнейшем изучении, в частности в отношении методик введения препа-



ратов, что может способствовать повышению эффективности и безопасности проводимого лечения ГР.

## Материал и методы

Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 31 пациент с ГР. Среди больных было 18 (58,1%) женщин и 13 (41,9%) мужчин в возрасте от 21 до 56 лет. Средний возраст составил  $35,8 \pm 3,9$  года. У всех пациентов длительность существования рубцов составила  $6,2 \pm 1,7$  месяца и не превышала один год (свежие рубцы).

Клинически гипертрофические рубцы по конфигурации и очертанию соответствовали предшествующему раневому дефекту. Окраска свежего рубца была от розовой до ярко-красной, интенсивность зависела от давности. Большинство пациентов отмечали появление субъективных ощущений в области рубца: зуда, жжения, покалывания. Консистенция рубца, как правило, была плотной. Все гипертрофические рубцы выступали над уровнем окружающей ткани и формировали очаги «плюс ткань».

В зависимости от метода терапии все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 14 пациентов с гипертрофическими рубцами, которым проводили четыре процедуры внутриочагового введения ГКС (препарат Дипромета в дозе  $2,0 \text{ мл}/10 \text{ см}^2$ ) с интервалом две недели; начиная с третьей инъекции, после получения клинического эффекта, дюранный препарат Дипромета разводили 1:1 с анестетиком. Дипромета – это дюранный кортикостероид, содержащий бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат, в суспензии для инъекций 7 мг/мл.

Во вторую группу вошли 17 пациентов с гипертрофическими рубцами, которым проводили две процедуры пневмокинетической терапии с дюранным ГКС (препарат Дипромета в дозе  $2 \text{ мл}/10 \text{ см}^2$ ) с интервалом один месяц. Была использована технология пневмокинетической микроструйной needle-free доставки препарата субдермально (аппарат AirGent 2.0, Израиль, регистрационный номер ФСЗ 2009/04454). Всем больным проводили клинические методы обследования, включающие общий осмотр с оценкой локального статуса с учетом показателей дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) для оценки следующих показателей рубцовой деформации: размер, конфигурация, контур, рельеф поверхности, подвижность, консистенция, окраска, отражающих тяжесть клинических симптомов заболевания. Оценку каждого симптома производили по четырехбалльной системе: 0 – отсутствие признака, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен и 3 балла – сильно выражен. Расчет ДИШС осуществляли простым суммированием баллов, максимальное значение – 27 баллов. Интерпретация ДИШС: до 10 баллов – легкое течение ГР, 20 баллов – средняя степень тяжести ГР, более 20 баллов – тяжелое течение ГР.

Гипертрофические рубцы в значительной степени влияют на качество жизни пациентов, так как, во-первых, они имеют непривлекательный вид, а во-вторых, субъективные ощущения в области рубца также беспокоят пациентов. Объективные инструментальные и клинические показатели не всегда отражают ощущения самих пациентов, что может влиять в том числе и на эффективность лечения. С целью оценки психологического состояния пациентов был использован опросник ДИКЖ (Dermatology Life Quality Index – Finlay, 1994), который включал 10 вопросов и заполнялся непосредственно самими пациентами на приеме у врача. Каждый вопрос оценивали по трехбалльной шкале. Для подсчета индекса все баллы суммировали: минимальное значение – 0 баллов, максимальное значение – 30 баллов; чем больше значение показателя, тем сильнее выражено отрицательное воздействие на качество жизни пациентов.

Все показатели оценивали до терапии и через шесть месяцев от начала лечения.

Базы данных пациентов формировали с помощью электронных таблиц Excel MS Office Excel 2010 (Microsoft, США). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica 10 (StatSoft Inc, США).

## Результаты

В работе был проведен анализ влияния различных методов введения дюрантного ГКС (препарат Дипромета) на показатели качества жизни пациентов с ГР (таблица). Согласно полученным данным, до лечения показатели ДИКЖ в целом по группам были сопоставимы ( $p = 0,278$ ; критерий Краскела – Уоллиса). После терапии сравнительный анализ показал, что в первой

Динамика показателей ДИКЖ в зависимости от группы

Группа	ДИКЖ, баллы				Достоверность
	до терапии		после терапии		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Первая	11,9	7,8-16,7	7,7	4,7-11,2	$p < 0,001$
Вторая	12,1	7,3-16,4	6,1	5,2-10,2	$p < 0,001$
Сравнение между группами	$p = 0,278$		$p_{\text{группа 1 - группа 2}} < 0,038$		-

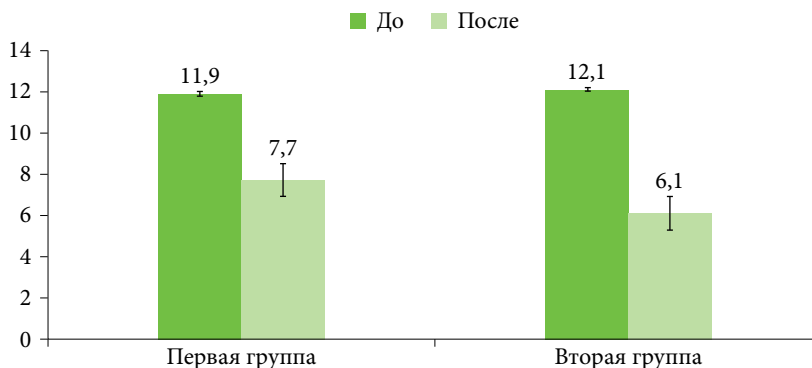


Рис. 2. Динамика ДИКЖ у пациентов с гипертрофическими рубцами до и после терапии с применением препарата Дипромета



и второй группах были установлены статистически значимые улучшения ДИКЖ ( $p < 0,001$ ; критерий Уилкоксона). При анализе ДИКЖ после лечения между первой и второй группами были выявлены статистически лучшие результаты во второй группе ( $p = 0,038$ ; U-критерий Манна – Уитни).

Снижение суммарного индекса ДИШС в первой группе составило 35,3%, во второй группе – 49,6% (рис. 2). У всех больных, включенных в исследование, были диагностированы гипертрофические рубцы средней степени тяжести (10 баллов  $<$  ДИШС  $<$  20 баллов), что подтверждалось исходным значением ДИШС –  $15,6 \pm 1,9$  балла в первой группе и  $15,7 \pm 1,4$  балла во второй группе.

По данным динамики составляющих ДИШС в первой и второй группах отмечалась выраженная положительная динамика в отношении всех составляющих индекса ( $p < 0,001$ ; критерий Уилкоксона) (рис. 3, 4). При анализе ДИШС после лечения между первой и второй группами были выявлены статистически лучшие результаты во второй группе ( $p = 0,038$ ; U-критерий Манна – Уитни).

После терапии суммарный ДИШС в первой группе снизился с  $15,6 \pm 1,9$  до  $6,4 \pm 1,1$  балла ( $p = 0,013$ ; U-критерий Манна – Уитни). Таким образом, снижение суммарного ДИШС после внутрирубцового введения препарата Дипромета составило 58,9%.

После терапии суммарный ДИШС во второй группе снизился с  $15,7 \pm 1,4$  до  $5,5 \pm 0,8$  балла ( $p = 0,037$ ; U-критерий Манна – Уитни) (см. рис. 3, 4), при этом снижение суммарного ДИШС после внутрирубцового введения препарата Дипромета с помощью пневмокинетической методики составило 64,9%.

Следует отметить, что ни у одного пациента из первой и второй групп не отмечались какие-либо нежелательные явления, что свидетельствует о высокой безопасности изучаемых методов при условии соблюдения методологического подхода (внутрирубцовое введение ГКС) в терапии.

Таким образом, по данным динамики показателей ДИКЖ и ДИШС, внутриочаговое введение дюрантного кортикостероида, содержащего бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат, для лечения гипертрофических рубцов кожи оказалось эффективным, при этом больший эффект отмечен в группе с использованием технологии пневмокинетической доставки препарата.

На рис. 5 и 6 представлены клинические примеры применения препарата Дипромета.

### Выводы

1. Гипертрофические рубцы оказывают выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов.
2. Первой линией терапии гипертрофических рубцов являются кортикостероидные препараты.
3. Дюрантный кортикостероидный препарат Дипромета, содержащий бетаметазона дипропионат и бетаметазона натрия фосфат, в суспензии для инъекций 7 мг/мл может быть рекомендован для внутрирубцового введения при гипертрофических рубцах.

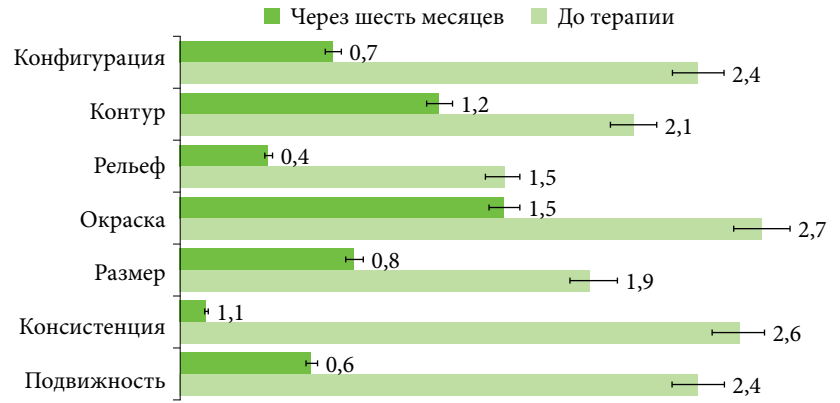


Рис. 3. Динамика показателей ДИШС до и после внутрирубцового введения препарата Дипромета у больных с гипертрофическими рубцами (первая группа)

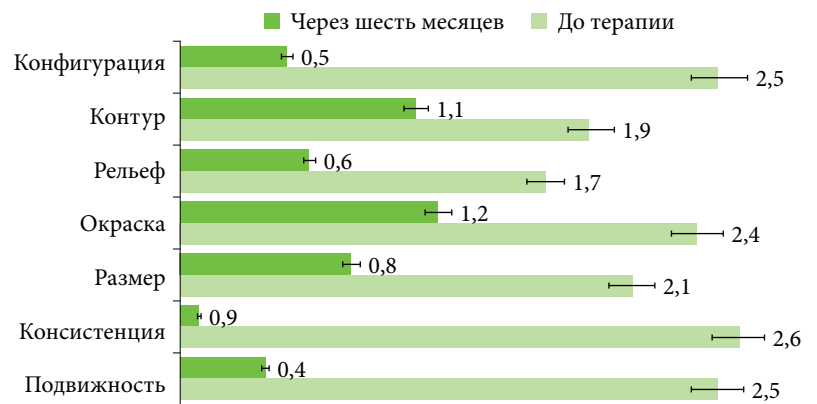


Рис. 4. Динамика показателей ДИШС до и после пневмокинетической методики введения препарата Дипромета у больных с гипертрофическими рубцами (вторая группа)



Рис. 5. Пациентка из первой группы до и после четырех процедур внутрирубцового введения препарата Дипромета

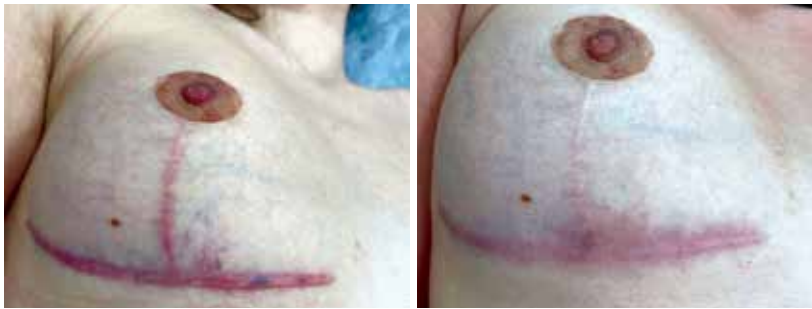


Рис. 6. Пациентка из второй группы до и после двух процедур с использованием технологии пневмокинетической доставки препарата Дипромета

4. Эффективность после внутрирубцового введения препарата Дипромета у пациентов с гипертрофическими рубцами, по данным динамики суммарного ДИКЖ, составила 58,9%, после внутрирубцового введения с помощью пневмокинетической методики – 64,9%.

5. Высокая эффективность внутрирубцового введения препарата Дипромета подтверждалась улучшением качества жизни пациентов с гипертрофическими рубцами: снижение суммарного ДИКЖ в первой группе составило 35,3%, во второй группе – 49,6%. ●

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 5: 105–117.
3. Wang P., Jiang L.Z., Xue B. Recombinant human endostatin reduces hypertrophic scar formation in rabbit ear model through down-regulation of VEGF and TIMP-1. Afr. Health Sci. 2016; 16: 542–553.
4. Davison S.P., Dayan J.H., Clemens M.W., et al. Efficacy of intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone in the treatment of keloids. Aesthet. Surg. J. 2009; 29 (1): 40–46.
5. Berman B., Perez O.A., Konda S., et al. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. Dermatol. Surg. 2007; 33 (11): 1291–1302.
6. Reish R.G., Eriksson E. Scar treatments: preclinical and clinical studies. J. Am. Coll. Surg. 2008; 206 (4): 719–730.
7. 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.
8. Boyadjiev C., Popchristova E., Mazgalova J. Histomorphologic changes in keloids treated with Kenacort. J. Trauma. 1995; 38: 299–302.
9. Rohani M.G., Parks W.C. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. Matrix Biol. 2015; 44: 113–121.
10. Wong T.S., Li J.Z., Chen S., et al. The Efficacy of triamcinolone acetonide in keloid treatment: a systematic review and meta-analysis. Front. Med. 2016; 3: 71.
11. Хомяк Н.В. Топические кортикостероиды. Российский медицинский журнал. 2004; 2: 64–68.
12. Стенько А.Г., Круглова Л.С., Шматова А.А. Патологические рубцовые деформации – тактика ведения пациентов. Лечащий врач. 2013; 4: 32–39.

## Experience in the Use of Durant Corticosteroid in Hypertrophic Skin Scars

L.S. Kruglova, PhD, Prof., A.R. Nogerov, N.V. Gryazeva, PhD

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

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

*Therapy of patients with hypertrophic scars is a rather difficult task, and the amount of treatment methods directly depends on the duration of the existence of the scar, its size and localization.*

**Material and methods.** 31 patients with GR were under observation. Among them, 18 (58.1%) women and 13 (41.9%) men aged 21 to 56 years. In all patients, the duration of scars was  $6.2 \pm 1.7$  months and did not exceed 1 year (fresh scars). Group 1 included 14 patients who underwent 4 procedures of intralesional administration of GCS (Dipromet preparation at a dose of  $2.0 \text{ ml}/10 \text{ cm}^2$ ), with a difference of 2 weeks, from 3 injections, after obtaining a clinical effect, Dipromet's Durant preparation was diluted 1:1 with an anesthetic. Group 2 included 17 patients who underwent 2 procedures of pneumokinetic therapy with durant corticosteroids (Dipromet at a dose of  $2 \text{ ml}/10 \text{ cm}^2$ ) with an interval of 1 month.

**Results.** After therapy, the decrease in the total DIQI index in group 1 was 35.3%, in group 2 – 49.6%. After therapy, the DISH index in group 1 decreased from  $15.6 \pm 1.9$  points to  $6.4 \pm 1.1$  points ( $p = 0.013$ ), thus, the decrease was 58.9%. After therapy, the DISH index in group 2 decreased from  $15.7 \pm 1.4$  points to  $5.5 \pm 0.8$  points ( $p = 0.037$ ), thus, the decrease was 64.9%.

**Conclusions.** Intralesional administration of a durant corticosteroid containing betamethasone dipropionate and betamethasone sodium phosphate in hypertrophic scars is a highly effective and safe method, while a higher effect was noted in the group where the pneumokinetic drug delivery technology was used.

**Key words:** hypertrophic scars, durant corticosteroid, Diprometa, intralesional administration, pneumokinetic therapy

# Дипромета

Бетаметазон

суспензия для инъекций 7 мг/мл  
в преднаполненном шприце 1 мл

## Опережая время и события



Быстрое начало действия - через 30 минут  
длительный эффект - более 4 недель<sup>1</sup>



Минимальная минералокортикоидная активность



Наиболее назначаемый глюкокортикостероид  
в дерматологии, ревматологии, травматологии  
и ортопедии



Единственный европейский бетаметазон  
в преднаполненном шприце<sup>2</sup>

1. Инструкция по применению препарата Дипромета

2. ГРЛС <https://grls.rosminzdrav.ru/>



<sup>1</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр здоровья детей,  
Москва

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет  
им. М.В. Ломоносова

<sup>3</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>4</sup> Центральная  
государственная  
медицинская академия  
Управления делами  
Президента РФ,  
Москва

<sup>5</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр эндокринологии,  
Москва

# Влияние элиминационной диеты на качество жизни и пищевое поведение детей с тяжелой формой атопического дерматита и пищевой аллергией

Е.Е. Емельяшенков<sup>1</sup>, С.Г. Макарова, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>,  
Н.Н. Мурашкин, д.м.н., проф.<sup>1, 3, 4</sup>, А.А. Галимова<sup>1</sup>, И.Ю. Пронина<sup>1, 5</sup>,  
Д.С. Ясаков<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Евгений Евгеньевич Емельяшенков, dkswdsm@mail.ru

Для цитирования: Емельяшенков Е.Е., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. и др. Влияние элиминационной диеты на качество жизни и пищевое поведение детей с тяжелой формой атопического дерматита и пищевой аллергией. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 30–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-30-35

*Течение атопического дерматита, осложненного пищевой аллергией, а также соблюдение элиминационной диеты способны значительно ухудшить качество жизни больного и оказать влияние на его пищевое поведение.*

**Цель исследования** – оценить влияние элиминационной диеты на показатели качества жизни и пищевого поведения детей, страдающих тяжелой формой атопического дерматита и пищевой аллергией.

**Материал и методы.** В исследование были включены 82 ребенка, госпитализированных в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей с сентября 2021 г. по май 2022 г., в возрасте от 4 до 13 лет 11 месяцев. У всех детей были определены антропометрические показатели физического развития, индекс влияния атопического дерматита на качество жизни, оценены параметры пищевого поведения, проведен биоимпедансный анализ состава тела и анализ химического состава рациона.

**Результаты.** Течение атопического дерматита оказывало очень сильное и сильное влияние на качество жизни – у 25,6 и 39,0% из обследованных детей соответственно. Наибольшее влияние на качество жизни оказывали зуд у 83,6% детей и нарушение сна у 86,6% детей. При оценке пищевого поведения отмечалось повышение показателей «склонность к эмоциональному недоеданию», «медленный прием пищи» и «желание пить» и понижение показателя «степень получения наслаждения от пищи». При анализе антропометрических показателей была установлена корреляция между ВАЗ, показателем качества жизни ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,01$ ) и показателем «степень получения наслаждения от пищи» ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,01$ ). Также была выявлена положительная корреляция между показателем качества жизни, продолжительностью заболевания ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,01$ ) и числом исключенных из рациона групп продуктов ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,03$ ). Была выявлена отрицательная корреляция между показателями качества жизни, «общая реакция на пищу» ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,04$ ) и «степень получения наслаждения от пищи» ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,01$ ).

**Заключение.** Элиминационная диета оказывает значительное влияние на качество жизни и пищевое поведение детей с тяжелой формой атопического дерматита и пищевой аллергией. Это говорит о том, что диета должна быть строго обоснована как по набору исключенных продуктов, так и по ее продолжительности.

**Ключевые слова:** дерматология, педиатрия, атопический дерматит, пищевая аллергия, элиминационная диета, качество жизни, пищевое поведение





## Введение

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением. Длительное течение данной патологии может увеличить вероятность развития других атопических заболеваний, приводя к атопическому маршу. Одним из главных триггеров возникновения и ухудшения симптомов АтД, в особенности у детей раннего возраста, служит пищевая аллергия (ПА), основным методом лечения которой в настоящее время является элиминационная диета. В зависимости от провоцирующих антигенов из рациона могут быть исключены многие продукты, в том числе молоко и кисломолочные продукты, куриные яйца, рыба и морепродукты [1]. Данные продукты являются критически важными для развития ребенка из-за содержащихся в них макро- и микронутриентов.

Различные факторы – зуд, ограничения, связанные с болезнью и ее лечением, – способны оказывать влияние на психологическое состояние ребенка. Так, показано, что при среднетяжелой и тяжелой формах АтД качество жизни ребенка может быть ниже, чем при сахарном диабете, псориазе или бронхиальной астме [2]. В исследовании R.X. Foong и соавт. у детей с не-IgE-опосредованной ПА были худшие физические показатели качества жизни, чем у детей с IgE-опосредованной ПА, и более низкие эмоциональные функциональные оценки, чем у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Есть работы, в которых оценено влияние длительного соблюдения диеты детьми с АтД, – качество жизни в целом снижалось больше у детей с большим количеством симптомов и большим количеством исключенных из рациона продуктов [3]. Обращает на себя внимание более низкое качество жизни детей с аллергией к белкам коровьего молока по сравнению с детьми с ПА к другим продуктам [2, 4]. В спектр изменений чаще всего входят апатия, повышенная возбудимость и субъективная усталость [5].

Также у детей, находящихся на длительной элиминационной диете, в основном назначенной в раннем возрасте, могут формироваться определенные особенности пищевого поведения. Известными проблемами являются формирование необычных пищевых и вкусовых предпочтений (например, любовь к горькому вкусу при длительной безмолочной диете в раннем возрасте) [6, 7] и пищевая неophobia – негативная реакция ребенка при введении новых продуктов (отказ от продуктов со сложной текстурой или требующих долгого пережевывания при исключении большого количества продуктов в раннем возрасте) [3, 8].

*Цель исследования* – изучение влияния элиминационной диеты на показатели качества жизни и пищевого поведения детей, страдающих тяжелой формой атопического дерматита и пищевой аллергией.

## Материал и методы

В исследование было включено 82 ребенка, госпитализированных в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей с сентября 2021 г. по май 2022 г. Критерии включения: возраст от 4 до 13 лет 11 месяцев; диагностированный тяжелый атопический дерматит (индекс SCORAD выше 50).

В исследование не включались дети с неаллергическими сопутствующими заболеваниями, способными значительно повлиять на нутритивный статус и пищевое поведение.

В ходе исследования были проанализированы данные историй болезни детей. При анализе были учтены такие данные анамнеза, как возраст первых проявлений АтД, возраст установления диагноза, наличие сопутствующих атопических заболеваний, соблюдение элиминационной диеты (длительность, состав и строгость следования рекомендациям).

Для оценки качества жизни детей использовали опросник Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) [9]. Для подсчета результатов в опроснике использовали балльную систему: очень сильно/не смог пойти в школу – 3 балла; довольно сильно – 2 балла; совсем немного – 1 балл; никогда – 0 баллов. Для оценки влияния АтД на качество жизни ребенка использовали следующую балльную систему: 0–1 балл – заболевание не оказывает влияния на жизнь ребенка; 2–6 баллов – оказывает слабое влияние; 7–12 баллов – оказывает среднее влияние; 13–18 баллов – оказывает сильное влияние; 19–30 баллов – оказывает очень сильное влияние [10].

Для оценки пищевого поведения детей использовали опросник Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ) [11]. Опросник содержит 35 вопросов, позволяющих оценить тот или иной параметр по шкале от 1 до 5 баллов с целью последующей оценки таких параметров, как food responsiveness (общая реакция на еду), emotional overeating (склонность к эмоциональному перееданию), enjoyment of food (степень получения наслаждения от еды), desire to drink (желание пить), satiety responsiveness (реакция на чувство сытости), slowness in eating (склонность к замедленному поглощению пищи), emotional undereating (склонность к эмоциональному недоеданию) и food fussiness (склонность к ускоренному поглощению пищи).

Антропометрические показатели определяли с помощью программы WHO AnthroPlus (WHO AnthroPlus for personal computers Manual, 2009; WHO Multicenter Growth Reference Study Group, 2006) [12]. Для установления нутритивного статуса определяли показатели weight-for-age (вес по возрасту, WAZ), height-for-age (рост по возрасту, HAZ) и BMI-for-age (индекс массы тела по возрасту, BAZ).

Оценку фактического питания по результатам анализа химического состава рациона проводили с помощью программного обеспечения Nutrilogic [13]



анкетно-опросным методом со сбором данных о съеденной пище за последние три дня. Для расчета рационов использовали данные о химическом составе и энергетической ценности продуктов питания [14, 15].

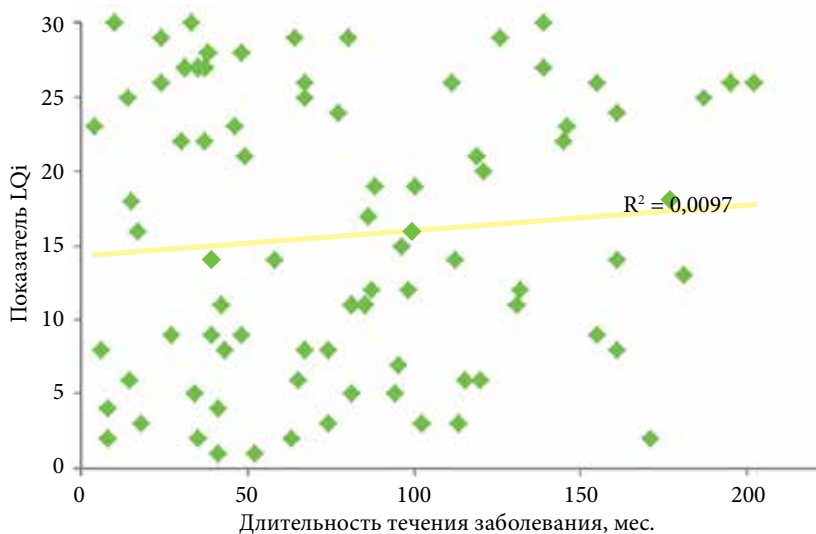
Оценку компонентного состава тела проводили с помощью метода биоимпедансного анализа (БИА) – метода функциональной диагностики, основанного на измерении электрической проводимости и определении электрического сопротивления различных тканей всего тела или каких-либо его частей в отдельности. Исследование проводили с помощью биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс» с предварительным измерением роста, массы тела, окружности талии и бедер ребенка [16]. При проведении БИА определяли показатели тощей массы тела

(ТМ), жировой массы тела (ЖМ), активной клеточной массы тела и ее процентной доли (АКМ и %АКМ соответственно), скелетно-мышечной массы (СКМ), удельного основного обмена (УОО), фазового угла (ФУ) и внеклеточной жидкости (ВКЖ).

Статистический анализ данных проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY:IBM Corp.). Клинические данные представлены с использованием медианы (Me) и квартилей 25% и 75% (Q25; Q75). Полученные выборки тестировали на нормальность при помощи критерия Смирнова – Колмогорова. Для определения корреляции между выборками использовали критерий Спирмена и U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения качественных данных применяли метод хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Сила корреляции считалась слабой при  $r = 0-0,299$ , средней – при  $r = 0,3-0,699$ , сильной – при  $r = 0,7-1,0$ .

**Таблица 1. Анализ влияния течения АтД на различные аспекты жизни детей (n = 82), абс. (%)**

Аспект жизни детей	Степень влияния АтД			
	Очень сильное	Сильное	Слабое	Отсутствует
Беспокойство, связанное с зудом	25 (28,7)	45 (54,9)	10 (12,2)	2 (2,4)
Влияние состояния кожи на общее самочувствие	27 (32,9)	25 (28,7)	20 (24,4)	10 (12,2)
Взаимоотношения с другими людьми	7 (8,5)	28 (34,1)	31 (37,8)	16 (19,6)
Необходимость подбора специальной одежды	2 (2,4)	8 (9,8)	12 (14,6)	60 (73,1)
Ограничение досуга (развлечения)	17 (20,7)	11 (13,4)	25 (30,5)	29 (35,4)
Ограничение досуга (спорт и плавание)	30 (36,6)	0 (0)	0 (0)	52 (63,4)
Затруднение обучения в школе	7 (8,5)	17 (20,7)	5 (6,1)	53 (64,6)
Нарушение сна	41 (50,0)	30 (36,6)	3 (3,8)	7 (8,5)
Влияние процесса лечения на самочувствие	22 (26,8)	35 (42,7)	0 (0)	25 (30,5)



**Рис. 1. Корреляция между продолжительностью заболевания и показателем LQi (n = 82)**

## Результаты

В обследованной группе было 82 ребенка в возрасте от 4 лет до 13 лет 11 месяцев (средний возраст составил 125 (89; 139) месяцев), из них 49 (59,8%) детей были мальчиками.

В результате анализа данных, полученных с помощью опросника CDLQ<sub>i</sub>, был определен показатель влияния на качество жизни (LQ<sub>i</sub>, Life Quality index). В исследуемой группе течение АтД оказывало очень сильное влияние на жизнь 21 ребенка (25,6%), сильное – на жизнь 32 (39,0%) детей. У 18 (22,0%) детей течение основного заболевания оказывало среднее влияние на жизнь, у 11 (13,4%) – слабое. Не было детей, на жизнь которых течение АтД не оказывало существенного влияния. При оценке степени влияния на качество жизни детей различных факторов наибольшее снижение качества жизни (очень сильное и сильное влияние на жизнь) вызывали зуд (83,6% детей), чувство стыда и огорчение в связи с состоянием кожи (61,6%), нарушение сна (86,6%), процесс лечения заболевания (69,5% детей) (табл. 1). При анализе антропометрических показателей статистически значимой корреляции между показателем качества жизни и HAZ детей выявлено не было ( $p = 0,22$ ). Была установлена средняя отрицательная корреляция между показателем LQ<sub>i</sub> и BAZ ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,01$ ), средняя положительная корреляция между продолжительностью заболевания и показателем LQ<sub>i</sub> ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,01$ ) (рис. 1).

Анализ данных, полученных с помощью опросника SEVQ, показал, что для детей данной подгруппы было более характерно преобладание таких форм пищевого поведения, как «склонность к эмоциональному недоеданию», «медленный прием пищи» и «желание пить». Не было характерно повышение таких показателей, как «общая реакция на пищу», «реакция на чувство сытости», «склонность к ускоренному поглощению пищи» и «склонность к эмоциональному перееданию». Отмечалось снижение показателя



«степень получения наслаждения от пищи» (табл. 2). Была выявлена средняя отрицательная корреляция между показателями LQ<sub>i</sub>, «общая реакция на пищу» ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,04$ ) и «степень получения наслаждения от пищи» ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,01$ ) (рис. 2, 3).

Также была установлена слабая положительная корреляция между показателем «степень получения наслаждения от пищи» и BAZ ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,01$ ), средняя отрицательная корреляция между продолжительностью заболевания и показателем «степень получения наслаждения от пищи» ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,01$ ) и средняя положительная – между продолжительностью заболевания и показателем «склонность к эмоциональному недоеданию» ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,01$ ).

БИА был проведен у 64 (78,1%) детей. Сниженный показатель ЖМ был определен у 14 (21,9%) детей, ТМ – у 17 (26,6%), АКМ и %АКМ – у 20 (31,3%) и 19 (29,7%) соответственно, СКМ – у 9 (14,1%) детей, УОО – у 16 (25,0%), ФУ – у 7 (11,0%), ВКЖ – у 30 (46,9%) детей. Показана средняя отрицательная корреляция между показателем LQ<sub>i</sub> детей и ФУ ( $r = -0,50$ ;  $p = 0,03$ ) и средняя положительная корреляция между желанием пить и ВКЖ ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,01$ ).

При анализе особенностей рациона детей в исследуемой подгруппе была установлена средняя положительная корреляция между показателем LQ<sub>i</sub> детей и числом исключенных из рациона групп продуктов ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,03$ ) (рис. 2). Также была установлена слабая отрицательная корреляция между числом исключенных из рациона групп продуктов и показателями «степень получения наслаждения от пищи» ( $r = -0,11$ ;  $p = 0,04$ ) и «общая реакция на пищу» ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,01$ ) (рис. 4, 5).

Было установлено, что в исследуемой группе 56 (68,3%) детей строго соблюдали назначенную элиминационную диету. При этом у таких детей показатель LQ<sub>i</sub> был значимо выше, чем у детей, не соблюдавших диету ( $p = 0,02$ ). Также у детей, строго соблюдавших диету, показатели «общая реакция на пищу» и «степень получения наслаждения от пищи» были значимо ниже ( $p = 0,01$  и  $p = 0,01$  соответственно), а показатель «склонность к эмоциональному недоеданию» – выше ( $p = 0,04$ ).

Безмолочной диеты придерживались 29 (35,4%) детей, в этой подгруппе показатель LQ<sub>i</sub> был значимо выше, чем у детей, получавших молоко и молочные продукты с рационом ( $p = 0,01$ ). У детей на безмолочной диете также показатели «общая реакция на пищу» и «степень получения наслаждения от пищи» были значимо ниже ( $p = 0,01$  и  $p = 0,01$  соответственно), а показатель «желание пить» – выше ( $p = 0,03$ ).

Анализ химического состава рациона был проведен у всех детей исследуемой группы. Установлена слабая отрицательная корреляция между показателем LQ<sub>i</sub> и количеством получаемых углеводов ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,02$ ) (рис. 3), слабая отрицательная корреляция между показателем «склонность к замедленному поглощению пищи» и количеством получаемых углеводов ( $r = -0,18$ ;  $p = 0,01$ ) (рис. 6).

Таблица 2. Оценка различных аспектов пищевого поведения у детей и их корреляции с антропометрическими показателями ( $n = 82$ )

Показатель	Среднее значение в подгруппе	Значимость корреляции с HAZ (p)	Значимость корреляции с BAZ (p)
Общая реакция на пищу	16 (14; 18)	0,19	0,38
Склонность к эмоциональному перееданию	8 (7; 11)	0,21	0,14
Склонность к эмоциональному недоеданию	18 (16; 20)	0,32	0,17
Степень получения наслаждения от пищи	7 (5; 9)	0,24	0,01
Желание пить	12 (11; 13)	0,34	0,27
Реакция на чувство сытости	16 (14; 18)	0,27	0,35
Склонность к замедленному поглощению пищи	17 (16; 18)	0,31	0,12
Склонность к ускоренному поглощению пищи	13 (12; 14)	0,29	0,23

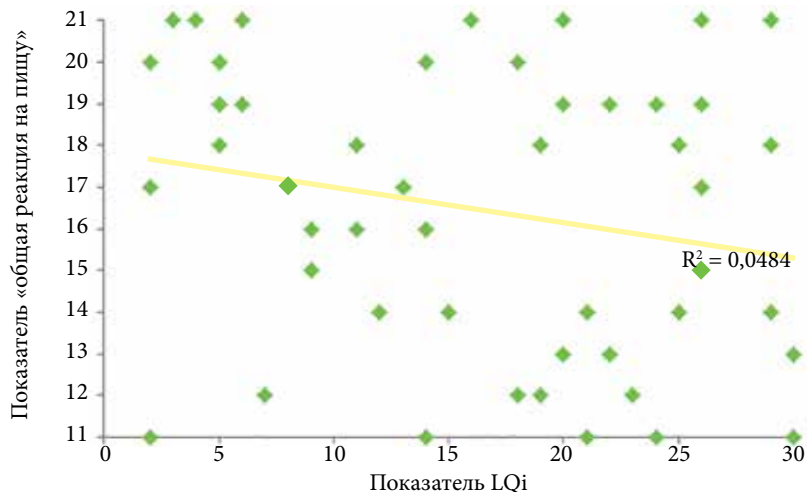


Рис. 2. Корреляция между показателями LQ<sub>i</sub> и «общая реакция на пищу» ( $n = 82$ )

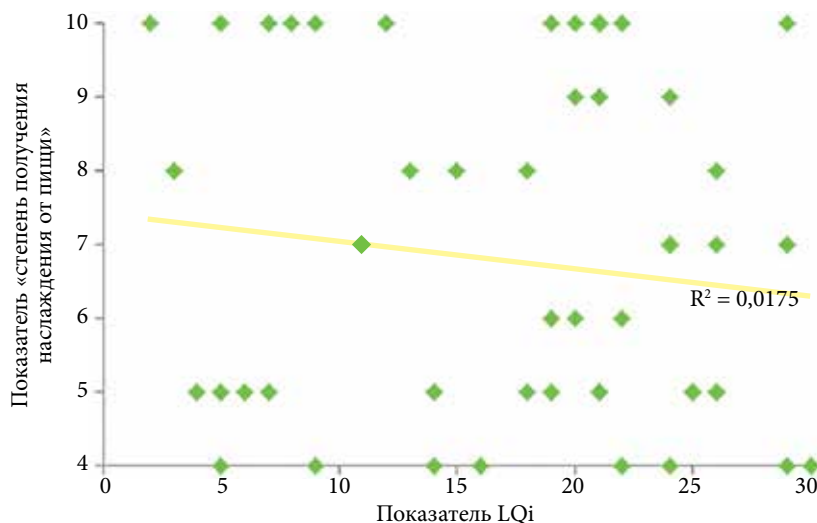


Рис. 3. Корреляция между показателями LQ<sub>i</sub> и «степень получения наслаждения от пищи» ( $n = 82$ )

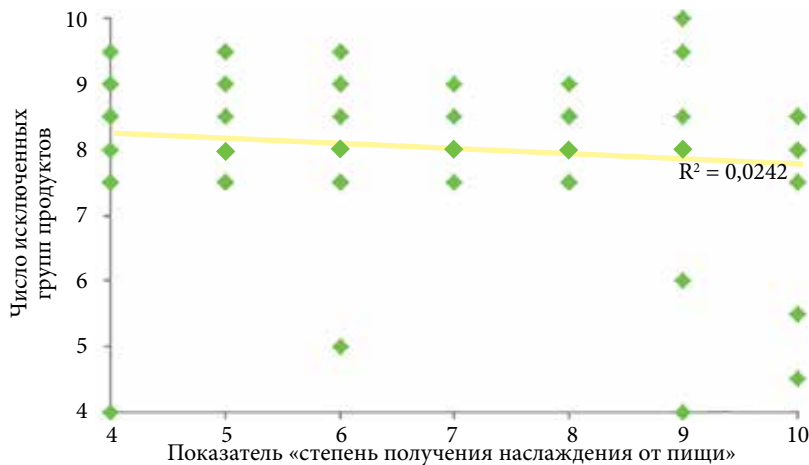


Рис. 4. Корреляция между показателем «степень получения наслаждения от пищи» и числом исключенных из рациона групп продуктов (n = 92)

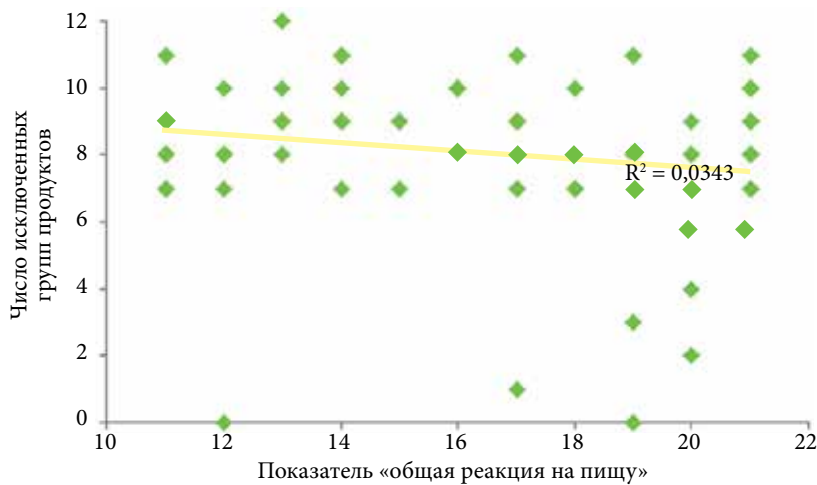


Рис. 5. Корреляция между показателем «общая реакция на пищу» и числом исключенных из рациона групп продуктов (n = 92)

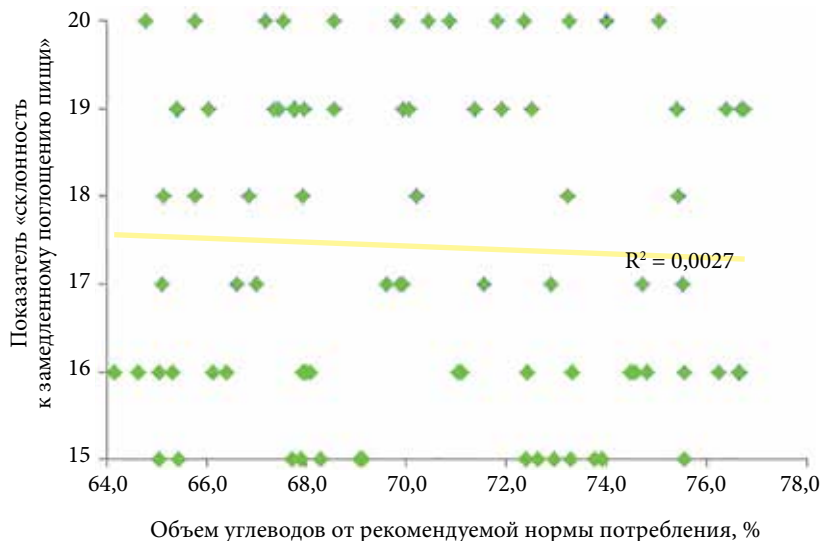


Рис. 6. Корреляция между показателем «склонность к замедленному поглощению пищи» и количеством получаемых углеводов (n = 92)

## Обсуждение

Настоящее исследование показало, что преобладающими факторами течения АтД, влияющими на качество жизни страдающих им детей, являются зуд, нарушение сна, эмоциональный дискомфорт, связанный с кожным процессом, и проводимое лечение. Также анализ показал, что на качество жизни влияет продолжительность заболевания. Опросник качества жизни LQ<sub>i</sub> не включает вопросы, касающиеся непосредственно элиминационной диеты, однако сопоставление результатов опросника с клиническими данными, характером питания ребенка и результатами опросника для оценки пищевого поведения позволило получить новые данные о влиянии непосредственно диеты. Показано, что влияние заболевания АтД на качество жизни выше у детей в зависимости от числа исключенных из питания продуктов.

Использование опросника CDLQ<sub>i</sub> для оценки особенностей пищевого поведения позволило установить, что для детей, страдающих АтД и ПА, были более характерны эмоциональное недоедание и медленный прием пищи, а не снижение общего наслаждения от пищи. Была установлена слабая положительная корреляция между «степенью наслаждения от пищи» и BAZ ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,01$ ), средняя отрицательная корреляция между продолжительностью заболевания, «степенью наслаждения от пищи» ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,01$ ) и «склонностью к эмоциональному недоеданию» ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,01$ ).

У детей, строго соблюдавших назначенную диету, влияние заболевания на качество жизни – показатель LQ<sub>i</sub> – было значимо выше, чем у детей, нестрого соблюдавших диету ( $p = 0,02$ ). Также у детей, строго соблюдавших диету, показатели «общая реакция на пищу» и «степень получения наслаждения от пищи» были значимо ниже ( $p = 0,01$  и  $p = 0,01$  соответственно), а показатель «склонность к эмоциональному недоеданию» – выше ( $p = 0,04$ ).

Важно подчеркнуть, что исключение из питания молочных продуктов оказывало существенное влияние на качество жизни и пищевое поведение детей – показатель LQ<sub>i</sub> был значимо выше у детей на безмолочной диете, чем у детей, получавших молоко и молочные продукты, что отмечали и другие исследователи [2, 4]. У детей на безмолочной диете значимо ниже оказались показатели «общая реакция на пищу» и «степень получения наслаждения от пищи», также обнаружено влияние на качество жизни недостаточного потребления углеводов с рационом.

## Заключение

В настоящем исследовании показано влияние элиминационной диеты на качество жизни и пищевое поведение детей с тяжелым АтД. Это еще раз подчеркивает, что назначение диеты должно быть строго обосновано и показано при наличии подтвержденной пищевой аллергии у ребенка [17]. Исключение определенных продуктов из рациона и длительность ограничений должны определяться врачом. При необходимости соблюдения диеты состав ее должен быть тщательно сбалансирован по всем нутриентам. ●



## Литература

1. Клинические рекомендации Союза педиатров России. Пищевая аллергия. 2018.
2. Warren C.M., Gupta R.S., Sohn M.W., et al. Differences in empowerment and quality of life among parents of children with food allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114 (2): 117–125.
3. Foong R.X., Meyer R., Godwin H., et al. Parental perception of their child's quality of life in children with non-immunoglobulin-E-mediated gastrointestinal allergies. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017; 28 (3): 251–256.
4. Howe L., Franxman T., Teich E., Greenhawt M. What affects quality of life among caregivers of food-allergic children? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (1): 69–74.e2.
5. Уголев Д.А. Пищевые предпочтения (анализ проблемы с позиций адекватного питания и трофологии). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2001; XI (4): 52–63.
6. Maslin K., Grimshaw K., Oliver E., et al. Taste preference, food neophobia and nutritional intake in children consuming a cows' milk exclusion diet: a prospective study. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2016; 29 (6): 786–796.
7. Harris G., Mason S. Are there sensitive periods for food acceptance in infancy? *Curr. Nutr. Rep.* 2017; 6 (2): 190–196.
8. Hatzmann J., Heymans H.S., Ferrer-i-Carbonell A., et al. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health-related quality of life – results from the Care Project. *Pediatrics.* 2008; 122 (5): e1030–e1038.
9. Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y. The children's dermatology life quality index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132 (6): 942–949.
10. Waters A., Sandhu D., Beattie P., et al. Severity stratification of children's dermatology life quality index (CDLQI) scores. *Br. J. Dermatol.* 2010; 121.
11. Quah P.L., Fries L.R., Chan M.J., et al. Validation of the children's eating behavior questionnaire in 5 and 6 year-old children: the GUSTO cohort study. *Front. Psychol.* 2019; 10: 824.
12. WHO AnthroPlus Software. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools>.
13. Стандарт рабочего места диетолога и нутрициолога. <https://nutrilogic.ru>.
14. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Химический состав российских пищевых продуктов: справочник. М.: ДеЛи принт, 2002.
15. USDA Food and Nutrient Database for Dietary Studies, 5.0. 2012. Beltsville, MD: Agricultural Research Service, Food Surveys Research Group.
16. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014.
17. Oykman P., Dookie J., Al-Rammahy H., et al. Dietary elimination for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (10): 2657–2666.e8.

### Effect of Elimination Diet on Quality of Life and Eating Behavior in Children with Severe Atopic Dermatitis and Food Allergies

E.E. Emeliashenkov<sup>1</sup>, S.G. Makarova, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, N.N. Murashkin, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>, A.A. Galimova<sup>1</sup>, I.Yu. Pronina<sup>1,5</sup>, D.S. Yasakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>5</sup> National Endocrinology Research Centre, Moscow

Contact person: Evgeniy E. Emelyashenkov, [dkswdsman@mail.ru](mailto:dkswdsman@mail.ru)

*The course of atopic dermatitis complicated by food allergies, as well as the use of an elimination diet, can significantly worsen patient's quality of life and affect his eating behavior.*

**Aim** of the study was to assess indicators of the quality of life and eating behavior in children with severe atopic dermatitis and food allergies.

**Material and methods.** This study included 82 children of age 4–13 years 11 months, hospitalized in Dermatology with the Laser Surgery department in the National Medical Research Center of Children's Health from September 2021 to May 2022. Anthropometric indices, the index of the influence of atopic dermatitis on the quality of life, eating behavior parameters, bioimpedance analysis of body composition and analysis of the chemical composition of the diet were assessed in all children.

**Results.** The course of atopic dermatitis had a very strong and strong impact on the quality of life – in 25.6% and 39.0% of children, respectively. Itching in 83.6% of children and sleep disturbance in 86.6% of children had the greatest impact on the quality of life. When assessing the eating behavior, there was an increase in the indicators of "emotional undereating", "slowness in eating" and "desire to drink" and a decrease in the "enjoyment of food". When analyzing anthropometric indicators, a correlation was established between BAZ, an indicator of quality of life ( $r = -0.44$ ,  $p = 0.01$ ) and the indicator "enjoyment of food" ( $r = 0.19$ ,  $p = 0.01$ ). A positive correlation was also found between the quality of life index, disease duration ( $r = 0.57$ ,  $p = 0.01$ ) and the number of food groups excluded from the diet ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.03$ ). A negative correlation was found between the indicators of quality of life, "food responsiveness" ( $r = -0.49$ ,  $p = 0.04$ ) and "enjoyment of food" ( $r = -0.57$ ,  $p = 0.01$ ).

**Conclusion.** Elimination diet has a significant impact on the quality of life and eating behavior of children with severe atopic dermatitis and food allergies. This suggests that the diet must be strictly justified both in terms of the set of excluded foods and in terms of its duration.

**Key words:** dermatology, pediatrics, atopic dermatitis, food allergy, elimination diet, quality of life, eating behavior



<sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ

<sup>2</sup> Люберецкий кожно-венерологический диспансер, Московская область, Люберцы

# Лазерные технологии и 1%-ный ивермектин в лечении пациентов с розацеа

Л.С. Круглова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Ю.И. Матушевская, к.м.н.<sup>2</sup>

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

Для цитирования: Круглова Л.С., Матушевская Ю.И. Лазерные технологии и 1% ивермектин в лечении пациентов с розацеа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 36–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-36-41

Вследствие многообразия клинических проявлений розацеа необходим персонализированный подход к терапии, включая уход за кожей, местное или системное медикаментозное лечение, физиотерапевтические и хирургические методы. Перспективным направлением является разработка комбинированных методов с применением лазерных технологий и противовоспалительного препарата ивермектин с целью повышения эффективности проводимой терапии.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 116 пациентов с диагнозом розацеа с сочетанием эритематозно-телеангиэктатического подтипа и папуло-пустулезного подтипа: в основном женщины – 89 (76,7%) пациенток в возрасте от 31 до 57 лет и 27 (23,3%) мужчин в возрасте от 35 до 52 лет. В зависимости от метода терапии пациенты были разделены на группы: первая – интерстициальная лазерная коагуляция (ИЛК) (595 нм), вторая – ИЛК + ивермектин, третья – неодимовый лазер (Nd:YAG), четвертая – Nd:YAG + ивермектин. Эффективность оценивали с учетом динамики баллов визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и визиосканирования.

**Результаты.** При сравнении первой и второй групп были получены следующие результаты: комбинированная терапия (ивермектин + ИЛК) показала большую эффективность по сравнению с монолазерной терапией (ИЛК) в отношении купирования эритемы, отека, воспалительных элементов (папулы, пустулы), а также субъективных жалоб (жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи) и, как следствие, суммарный балл ВАШ во второй группе снизился на 96,4%, что было более значимо, чем в первой – 72,9%. При сравнении третьей и четвертой групп были получены следующие результаты: комбинированная терапия (ивермектин + Nd:YAG) показала большую эффективность по сравнению с монолазерной терапией (Nd:YAG) в отношении купирования эритемы, отека, воспалительных элементов (папулы, пустулы), а также субъективных жалоб (жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи) и, как следствие, суммарный балл ВАШ в четвертой группе снизился на 95,1%, что было более значимо, чем в третьей группе – 79,9%.

**Заключение.** Комбинированное применение лазерной терапии и 1%-ного крема ивермектин более эффективно, чем монолазерная терапия, и позволяет более чем у 85% пациентов контролировать патологический процесс и достигать по дерматологическому индексу шкалы симптомов «чистой кожи» (0–1 балл).

**Ключевые слова:** розацеа, 1%-ный ивермектин, импульсный лазер на красителях, неодимовый лазер



**Р**озацеа представляет собой воспалительное заболевание с централиальной локализацией и клиническими проявлениями в виде транзиторной или стойкой эритемы, телеангиоэктазий, папул, пустул, зачастую сопровождающееся ощущением жжения, зуда [1, 2]. Появление розацеа связано с генетическими факторами, воспалением с вовлечением врожденной и адаптивной иммунной систем, сосудистой дисфункцией [3]. Исследование полногеномной ассоциации выявило как минимум два однонуклеотидных полиморфизма у европейцев с розацеа, которые могут предрасполагать к развитию данного заболевания [4]. Иммунная дисрегуляция также является важной составляющей патогенеза розацеа, так как при сопутствующей активации врожденной иммунной системы увеличивается уровень противомикробных пептидов LL-37 [1, 5], что способствует синтезу провоспалительных цитокинов, ангиогенезу и индуцированию хемотаксиса лейкоцитов [6]. Активация TRP-рецепторов у пациентов с розацеа приводит к высвобождению медиаторов нейrogenного воспаления, таких как субстанция P и кальцитонин. Эти вазорегуляторные нейропептиды являются важными медиаторами, способными вызвать устойчивую эритему [5]. Триггерные факторы разнообразны и присутствуют в повседневной жизни, включая солнечный свет, кофеин, алкоголь, острую пищу, эмоциональный стресс, физические упражнения и жару [1].

Общепринятая классификация включает выделение подтипов розацеа: эритематозно-телеангиэктатический (ЭТПР), папуло-пустулезный (ПППР), фиматозный и офтальморозацеа. Как показывает практика, у большинства пациентов встречается сочетание подтипов, при этом степень их тяжести может варьировать от легкой до тяжелой [1].

Многообразие клинических проявлений розацеа требует персонализированного подхода к терапии и включает уход за кожей, местное или системное медикаментозное лечение, физиотерапевтические и хирургические методы [7–11]. Основными препаратами для топической терапии ПППР являются ивермектин, метронидазол и азелаиновая кислота, при этом первый обладает более высокой терапевтической и профилактической эффективностью [12–15]. Системная терапия ПППР включает антибиотики тетрациклинового ряда и низкие дозы системного изотретиноина. Поскольку в клинической практике ПППР, как правило, протекает на фоне ЭТПР, крайне важным является возможность одновременного купирования и воспаления, и сосудистых изменений. В этом плане перспективным является комплекс, включающий ивермектин и лазерные технологии.

В последнее время широкое распространение получил импульсный лазер на красителе (PDL) для лечения эритемы и телеангиоэктазий [16, 17]. PDL излучает импульсную лазерную энергию на длинах волн 585 или 595 нм, который поглощается оксигемоглобином, что приводит к снижению ангиогенеза и раз-

рушению существующих телеангиоэктазий [18]. Многие исследования также продемонстрировали эффективность других фототехнологий, включая длинноимпульсный неодимовый лазер: иттрий-алюминиевый гранат-лазер (Nd:YAG) [19]. Результаты исследований по сравнительной эффективности данных лазеров носят противоречивый характер. Так, в одном исследовании показано преимущество PDL перед Nd:YAG в отношении купирования эритемы [20], в другом исследовании отмечена их сопоставимая эффективность [21, 22], в то же время в систематическом обзоре было выявлено, что PDL приводит к менее значимому улучшению в отношении купирования эритемы [23]. При этом отмечается, что для телеангиоэктазий большого калибра и глубоко расположенных Nd:YAG имеет преимущества перед PDL [24]. Также Nd:YAG оказывает более значимый клинический эффект при лечении воспалительных поражений при розацеа [25]. Таким образом, на сегодняшний день из лазерных технологий наиболее изученными и подтвердившими свою эффективность являются импульсные лазеры на красителях и неодимовый лазер (1064 нм), однако исследования, посвященные их комбинированному с лекарственной терапией применению, носят единственный характер, что обуславливает актуальность данной темы. Поэтому изучение эффективности и безопасности комплексного использования топического противовоспалительного препарата ивермектин и лазерных технологий у пациентов с сочетанием подтипов розацеа (ЭТПР + ПППР) является перспективным.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 116 пациентов с диагнозом розацеа с сочетанием эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулезного подтипов. Среди пациентов преобладали женщины – 89 (76,7%) пациенток в возрасте от 31 до 57 лет и 27 (23,3%) мужчин в возрасте от 35 до 52 лет. Длительность заболевания варьировала от одного года до 16 лет и в среднем составила  $7,2 \pm 4,1$  года. У всех пациентов диагностировался I или II фототип кожи по Фитцпатрику. В зависимости от терапии пациенты были распределены на четыре группы (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по группам исследования

Группа	Метод терапии	Методика
Первая, n = 28	ИЛК (595 нм)	Четыре процедуры один раз в две недели
Вторая, n = 30	ИЛК (595 нм) + крем ивермектин 1%	Четыре процедуры один раз в две недели Ивермектин один раз в день
Третья, n = 31	Nd:YAG (1064 нм)	Четыре процедуры один раз в четыре недели
Четвертая, n = 27	Nd:YAG (1063 нм) + крем ивер-мектин 1%	Четыре процедуры один раз в четыре недели Ивермектин один раз в день



У пациентов первой и второй групп использовали лазер на основе красителей (DYE) (ИЛК, 595 нм, DEKA) с импульсным режимом (Right Light TM) и следующими параметрами воздействия: мощность – 90–110 Дж, плотность энергии – 10–15 Дж/см<sup>2</sup>, длительность импульса – 3–8 мс, размер пятна – 2–5 мм. Параметры для купирования эритемы: осуществляется один проход, размер пятна – 2–3 мм, длительность импульса – 5–8 мс, мощность – 90 Дж. Для телеангиоэктазий параметры варьировали в зависимости от диаметра сосудов и глубины залегания: для более глубоких и с большим диаметром выбирали режим: мощность 90–110 Дж, длительность импульса – 3–5 мс, диаметр пятна – 2–3 см<sup>2</sup>. Воздействие проводили без перекрытия полей облучения.

У пациентов третьей и четвертой групп проводили фототерапию неодимовым (1064 нм) лазерным излучением (патентованная технология Genesis) в субмиллисекундном режиме излучения со следующими параметрами лазеротерапии: плотность потока лазерного излучения – 13 Дж/см<sup>2</sup>; длительность импульса – 0,3 мс; частота подачи импульса – 10 Гц;

**Таблица 2. Динамика индекса ВАШ (баллы) до и после терапии с использованием ИЛК и комбинации 1%-ного крема ивермектина и ИЛК**

Клинический признак	Первая группа до лечения/после лечения	Вторая группа до лечения/после лечения
Эритема	3,76 ± 0,52/0,94 ± 0,32*,**	4,01 ± 0,17/0,05 ± 0,02*,**
Динамика	-74,9%	-98,7%
Папулы	3,22 ± 1,06/1,18 ± 0,24*,**	3,41 ± 1,15/0*,**
Динамика	-63,4%	-100%
Пустулы	3,54 ± 1,71/1,04 ± 0,31*,**	3,87 ± 1,39/0*,**
Динамика	-70,6%	-100%
Телеангиоэктазии	2,88 ± 0,63/0,53 ± 0,12*	2,91 ± 0,52/0,59 ± 0,08*
Динамика	-81,6%	-79,7%
Отек	2,69 ± 0,45/0,85 ± 0,23*,**	3,04 ± 0,37/0,05 ± 0,07*,**
Динамика	-68,4%	-98,4%
Жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи	2,92 ± 0,68/0,56 ± 0,07*	2,88 ± 0,39/0,04 ± 0,11*,**
Динамика	-80,8%	-98,6%
Суммарный индекс ДИШС	19,01 ± 1,08/5,16 ± 1,53*,**	20,12 ± 1,26/0,73 ± 1,27*,**
Динамика	-72,9%	-96,4%
Количество пациентов с достижением ВАШ 0–1	67,9%	86,7%

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

\*\* Сравнение с показателем между групп при p < 0,01.

количество импульсов – до 10 000 импульсов на всю площадь кожи лица, количество проходов – 3–5.

Пациенты второй и четвертой групп получали терапию: крем Солантра® (ивермектин 1%) один раз в сутки на ночь и специализированную дерматокосметику Cetaphil®.

Оценку эффективности комбинированного метода лечения проводили с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) с учетом основных объективных и субъективных симптомов подтипов розацеа (эритема, папулы, пустулы, телеангиоэктазии, «симптом вспыхивания», жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи) по пятибалльной шкале, где 0 баллов – признак отсутствует, 5 баллов – сильно выражен. Также подсчитывали суммарный балл ВАШ и определяли динамику по сравнению с исходным показателем. В работе проводили 3D-моделирование для визуализации сосудов микроциркуляторного русла (наполнение кровотока) в реальном времени для определения динамики (под действием, например, лазеротерапии) сосудистого компонента (эритема стойкая, телеангиоэктазии). Для этого использовали цифровой аппарат 3D LIFEVIZ MINI Quantificare с 3D system. Визюосканирование проводили до курса терапии и после. Контрольная точка «после терапии» была определена на 16-й неделе.

Базы данных пациентов формировали с помощью электронных таблиц Excel MS Office Excel 2010 (Microsoft, США). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica 10 (StatSoft Inc, США). Результаты

В результате комплексной терапии у всех пациентов отмечалась выраженная положительная динамика в отношении всех клинических симптомов розацеа. В работе сравнивали результаты с показателями до терапии и между группами исходя из выбора лазерной технологии и комплексного применения с 1%-ным кремом ивермектина: первая и вторая группы, третья и четвертая группы.

При сравнении первой и второй групп были получены следующие результаты: комбинированная терапия (ивермектин + ИЛК, вторая группа) показала большую эффективность по сравнению с монолазерной терапией (ИЛК) в отношении купирования эритемы, отека, воспалительных элементов (папулы, пустулы), а также субъективных жалоб (жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи) и, как следствие, суммарный индекс ВАШ во второй группе снизился на 96,4%, что было более значимо, чем в первой группе – 72,9% (табл. 2).

Также в работе оценивали количество пациентов с полностью «чистой кожей» (достижение ВАШ 0–1 балл): в первой группе (n = 28) данного результата удалось добиться у 67,9% больных, во второй (n = 30) – у 86,7% (табл. 2).

При сравнении третьей и четвертой групп были получены следующие результаты: комбинированная терапия (ивермектин + Nd:YAG, четвертая группа) показала большую эффективность по сравнению





с монолазерной терапией (Nd:YAG) в отношении купирования эритемы, отека, воспалительных элементов (папулы, пустулы), а также субъективных жалоб (жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи) и, как следствие, суммарный балл ВАШ в четвертой группе снизился на 95,1%, что было более значимо, чем в третьей группе – 79,9% (табл. 3).

Количество пациентов с полностью «чистой кожей» (ВАШ 0–1 балл) составило в третьей группе (n = 31) 70,9% больных, в четвертой группе (n = 27) – 85,1% (табл. 3).

Следует отметить, что ни один пациент не прервал лечение, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности как монолазерной терапии, так и комплексных методов лечения.

Эти данные были подтверждены результатами визиосканирования (рис. 1–4).

#### Обсуждение

Тактика ведения пациентов с розацеа базируется на трех основных постулатах: информирование и образование пациента, уход за кожей, терапия с использованием лекарственных препаратов и физиотерапевтических процедур. Обучение пациентов уходу за кожей и лечение лежат в основе эффективного контроля над заболеванием и направлены на улучшение качества жизни пациентов с розацеа. Всем больным рекомендуется избегать триггерных факторов, а также использовать специализированную дерматокосметику на постоянной основе, в том числе фотозащитные средства. Выбор метода терапии зависит от клинической картины и предпочтений пациента, важным вопросом является поддерживающее лечение. Среди топических препаратов преимуществом обладает крем ивермектин, который, по данным различных исследований, превосходит по эффективности метронидазол [14] и азелаиновую кислоту [13]. Пациенты, у которых диагностируется тяжелая степень розацеа (ЭТПР, ПППР и их сочетание), должны получать системную терапию (антибиотики, изотретиноин). Лазерные процедуры (ИЛК, Nd:YAG) высокоэффективны в отношении сосудистых изменений (эритема, телеангиоэктазии) [1, 9, 11, 16, 17], в то же время в доступной литературе имеются лишь единичные публикации по изучению эффективности комплексного применения ивермектина и фототехнологий. Так, в исследовании с участием 30 пациентов с ПППР, которые были распределены на две группы, проводилась монотерапия PDL 585 нм и PDL 585 нм плюс 1%-ный крем ивермектин. Все пациенты получили четыре лазерные процедуры с интервалом четыре недели. Более высокая эффективность была отмечена в группе комбинированной терапии, при этом безопасность была сопоставимой, в связи с чем авторы сделали вывод о возможности комбинированного применения 1%-ного крема ивермектина и импульсного лазера [26]. Данных по комбинированному применению неодимового лазера и 1%-ного крема ивермектина в доступной литературе нет.

Таблица 3. Динамика индекса ВАШ (баллы) до и после терапии с использованием неодимового лазера и комбинации 1%-ного крема ивермектина и неодимового лазера

Клинический признак	Третья группа до лечения/после лечения	Четвертая группа до лечения/после лечения
Эритема	3,39 ± 0,47/0,74 ± 0,29*,**	3,64 ± 0,22/0,04 ± 0,01*,**
Динамика	-78,2%	-98,9%
Папулы	3,07 ± 1,18/0,66 ± 0,05*,**	3,28 ± 1,03/0*,**
Динамика	-78,5%	-100%
Пустулы	3,14 ± 1,07/0,32 ± 0,04*,**	3,65 ± 1,17/0*,**
Динамика	-89,8%	-100%
Телеангиоэктазии	2,25 ± 0,39/0,64 ± 0,08*	2,37 ± 0,48/0,61 ± 0,11*
Динамика	-71,6%	-74,3%
Отек	3,09 ± 0,63/0,77 ± 0,31*,**	3,12 ± 0,41/0,03 ± 0,01*,**
Динамика	-75,1%	-99,0%
Жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи	3,18 ± 0,51/0,79 ± 0,06*,**	3,49 ± 0,42/0,28 ± 0,04*,**
Динамика	-75,2%	-91,9%
Суммарный индекс ДИШС	18,12 ± 1,17/3,65 ± 0,82*,**	19,45 ± 1,34/0,96 ± 0,45*,**
Динамика	-79,9%	-95,1%
Количество пациентов с достижением ВАШ 0–1	70,9%	85,1%

\* Сравнение с показателем до лечения при  $p < 0,01$ .

\*\* Сравнение с показателем между групп при  $p < 0,01$ .



Рис. 1. Данные визиосканирования у пациентки первой группы до и после применения импульсного лазера на красителе (595 нм)



Рис. 2. Данные визиосканирования у пациентки второй группы до и после комплексного применения импульсного лазера на красителе (595 нм) и 1%-ного крема ивермектина

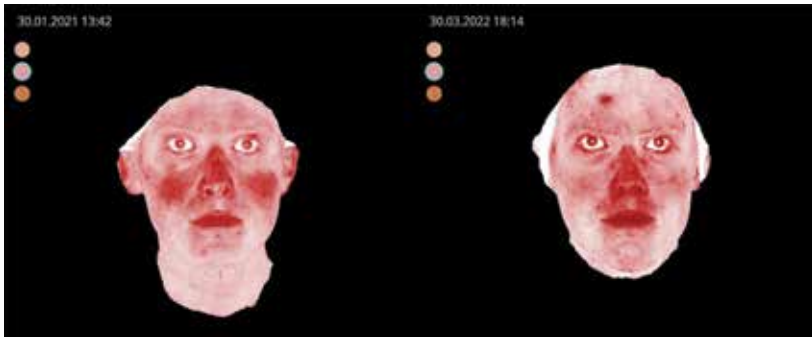


Рис. 3. Данные визиосканирования у пациентки третьей группы до и после применения неодимового лазера (1064 нм)



Рис. 4. Данные визиосканирования у пациентки четвертой группы до и после комплексного применения неодимового лазера (1064 нм) и 1%-ного крема ивермектина

Результаты данного наблюдательного исследования подтвердили, что лазерные процедуры (ИЛК, Nd:YAG) высокоэффективны в отношении сосудистых изменений (эритема, телеангиоэктазии), в то же время выявлено, что их комбинация с 1%-ным ивермектином позволяет достичь полного купирования и воспалительных элементов. Следует отметить, что количество пациентов с «полным контролем» над заболеванием (ДИШС 0–1 балла) было достоверно значимо больше в группах комплексной терапии – 86,7 и 85,1% против 67,9 и 70,9% соответственно.

## Выводы

1. Комплексное использование ИЛК (595 нм) и 1%-ного ивермектина обеспечивает высокую эффективность («чистая кожа») у 86,7% пациентов. Комбинированный метод показан пациентам с папуло-пустулезным подтипом розацеа и сочетанием ЭТПР и ПППР. Метод безопасен, что подтверждается отсутствием нежелательных явлений.

2. Комплексное использование Nd:YAG лазера (1064 нм) и 1%-ного ивермектина обеспечивает высокую эффективность («чистая кожа») у 85,1% пациентов. Комбинированный метод показан пациентам с папуло-пустулезным подтипом розацеа и сочетанием ЭТПР и ПППР. Метод безопасен, что подтверждается отсутствием нежелательных явлений. ●

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. Акне и розацеа. Под ред. Л.С. Кругловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J. Am. Acad. Dermatol. 2013; 69: 15–26.
3. Awosika O., Oussedik E. Genetic predisposition to rosacea. Genetic predisposition to rosacea. Dermatol. Clin. 2018; 36: 87–92.
4. 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: 1548–55.
5. Ahn C.S., Huang W.W. Rosacea pathogenesis. Dermatol. Clin. 2018; 36: 81–86.
6. 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: 1665–1672.
7. Hofmann M.A., Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea. Jddg J. Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2016; 14: 38–43.
8. Woo Y.R., Lee S.H., Cho S.H., et al. Characterization and analysis of the skin microbiota in rosacea: impact of systemic antibiotics. J. Clin. Med. 2020; 9: 185.
9. Шаршунова А.А., Круглова Л.С., Котенко К.В., Софинская Г.В. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2017; 16 (6): 284–290.
10. Клинические рекомендации. Розацеа. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020.
11. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Софинская Г.В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. Физиотерапевт. 2018; 4: 23–33.
12. Siddiqui K., Stein G.L., Gill J. The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. Springerplus. 2016; 5 (1): 1151.
13. Stein G.L., Kircik L., Fowler J., et al. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. J. Drugs Dermatol. 2014; 13: 1380–1386.
14. Taieb A., Khemis A., Ruzicka T., et al. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016; 30: 829–893.



15. Stein L., Kircik L., Fowler J., et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J. Drugs Dermatol.* 2014; 13: 316–923.
16. Baek J.O., Hur H., Ryu H.R., et al. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea with the fractionation of high-fluence, long-pulsed 595-nm pulsed dye laser. *J. Cosmet. Dermatol.* 2017; 16: 12–14.
17. Sodha P., Suggs A., Munavalli G.S., Friedman P.M. A randomized controlled pilot study: combined 595-nm pulsed dye laser treatment and oxymetazoline hydrochloride topical cream superior to oxymetazoline hydrochloride cream for erythematotelangiectatic rosacea. *Lasers Surg. Med.* 2021; 53: 1307–1315.
18. Laquer V.T., Dao B.M., Pavlis J.M., et al. Immunohistochemistry of angiogenesis mediators before and after pulsed dye laser treatment of angiomas. *Lasers Surg. Med.* 2012; 44: 205–210.
19. Kwon W.J., Park B.W., Cho E.B., et al. Comparison of efficacy between long-pulsed Nd:YAG laser and pulsed dye laser to treat rosacea-associated nasal telangiectasia. *J. Cosmet. Laser. Ther.* 2018; 20: 260–264.
20. Alam M., Voravutinon N., Warycha M., et al. Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595-nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: a double-blind randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69: 438–443.
21. Hyun-Min S., Jung-In K., Han-Saem K., et al. Prospective comparison of dual wavelength long-pulsed 755-nm alexandrite/1,064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser versus 585-nm pulsed dye laser treatment for rosacea. *Ann. Dermatol.* 2016; 28: 607–614.
22. Salem S.A.M., Fattah N.S.A., Tantawy S.M., et al. Neodymium-yttrium aluminum garnet laser versus pulsed dye laser in erythematotelangiectatic rosacea: Comparison of clinical efficacy and effect on cutaneous substance (P) expression. *J. Cosmet. Dermatol.* 2013; 12: 187–94.
23. Husein-ElAhmed H., Steinhoff M. Light-based therapies in the management of rosacea: a systematic review with meta-analysis. *Int. J. Dermatol.* 2022; 61 (2): 216–225.
24. Rose A.E., Goldberg D.J. Successful treatment of facial telangiectasias using a micropulse 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. *Dermatol. Surg.* 2013; 39: 1062–1026.
25. Ekin Mese Say O.G., Gökdemir G. Treatment outcomes of long-pulsed Nd:YAG laser for two different subtypes of rosacea. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2015; 8 (9): 16–20.
26. Osman M., Shokeir H.A., Hassan A.M., Atef Khalifa M. Pulsed dye laser alone versus its combination with topical ivermectin 1% in treatment of Rosacea: a randomized comparative study. *J. Dermatolog. Treat.* 2022; 33 (1): 184–190.

### Laser Technologies and 1% Ivermectin in the Treatment of Patients with Rosacea

L.S. Kruglova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, Yu.I. Matushevskaya, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>2</sup> Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary, Moscow Region, Lyubertsy

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

*The variety of clinical manifestations of rosacea requires a personalized approach to therapy and includes skin care, local or systemic drug treatment, physiotherapy and surgical methods. A promising direction is the development of combined methods, including laser technologies and the anti-inflammatory drug ivermectin, in order to increase the effectiveness of the therapy.*

**Material and methods.** We observed 116 patients diagnosed with rosacea with a combination of erythematous-telangiectatic subtype and papulo-pustular subtype. Among the patients, women predominated – 89 (76.7%) patients aged 31 to 57 years and 27 (23.3%) men aged 35 to 52 years. Depending on the method of therapy, the patients were divided into groups: 1 – ILC (595 nm), 2 – ILC + ivermectin, 3 – Nd:YAG, 4 – Nd:YAG + ivermectin. Efficiency was evaluated taking into account the dynamics of the VAS and visioscanning.

**Results.** When comparing groups 1 and 2, the following results were obtained: combination therapy (ivermectin + ILC) showed greater efficiency compared to monolaser therapy (ILC) in terms of relief of erythema, edema, inflammatory elements (papules, pustules), as well as subjective complaints (burning, itching, tingling, skin hypersensitivity) and, as a result, the total VAS in group 2 decreased by 96.4%, which was more significant than in group 1 – 72.9%. When comparing groups 3 and 4, the following results were obtained: combination therapy (ivermectin + Nd:YAG) showed greater efficacy compared to monolaser therapy (Nd:YAG) in terms of relief of erythema, edema, inflammatory elements (papules, pustules), as well as subjective complaints (burning, itching, tingling, skin hypersensitivity) and, as a result, the total VAS in group 4 decreased by 95.1%, which was more significant than in group 3 – 79.9%.

**Conclusions.** The combined use of laser therapy and 1% ivermectin cream is more effective than monolaser therapy and allows more than 85% of patients to control the pathological process and achieve "clear skin" (DISS 0–1 points).

**Key words:** rosacea, 1% ivermectin, pulsed dye laser, neodymium laser



<sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

# Сравнение эффективности неаблятивного фракционного фототермолиза и интерференции лазерного лечения с интенсивным импульсным светом для лечения инволюционных изменений кожи лица

Д.В. Демидион, к.м.н.<sup>1</sup>, Ж.Ю. Юсова, д.м.н.<sup>1</sup>, Л.С. Круглова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Е.В. Грекова, к.м.н.<sup>2</sup>, Д.А. Корякин<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Жанна Юрьевна Юсова, [zyusova@mail.ru](mailto:zyusova@mail.ru)

Для цитирования: Демидион Д.В., Юсова Ж.Ю., Круглова Л.С. и др. Сравнение эффективности неаблятивного фракционного фототермолиза и интерференции лазерного лечения с интенсивным импульсным светом для лечения инволюционных изменений кожи лица. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 42–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-42-47

*В статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности неаблятивного фракционного фототермолиза и интерференции лазерного лечения с интенсивным импульсным светом в терапии возрастных изменений кожи лица. Процесс старения кожи характеризуется дегенеративными изменениями внеклеточного матрикса, фрагментацией коллагеновых волокон дермы, снижением активности фибробластов и миофибробластов, повышением количества матриксных металлопротеиназ, что в значительной степени изменяет нормальную организацию дермы и снижает способность к регенерации. Проведено лечение 220 пациентов в возрасте 35–49 лет. На основании проводимой терапии были сформированы две группы пациентов: первая состояла из 105 пациентов, которым провели три процедуры неаблятивного эрбиевого фракционного фототермолиза (1565 нм) с интервалом один месяц; вторая – из 115 человек, протокол терапии обеих групп включал в себя интерференцию интенсивного импульсного света (с использованием светофильтров 640 и 560 нм) и неаблятивного фракционного лазерного воздействия также в три процедуры с месячным интервалом между сеансами. Пациенты обеих групп были дополнительно разделены на три подгруппы на основании доминирующего морфотипа старения. Изучены эхо-характеристики дермы до и после терапии на аппарате DUBCUTIS 22-75, ТРМ (Германия), оценено влияние интервенций на психоэмоциональный статус с помощью индекса САН. Полученные данные свидетельствуют о том, что интерференция светового и лазерного лечения превосходит по эффективности увеличения толщины и уплотнения дермы монотерапию неаблятивным фракционным лазером при всех морфотипах старения. Интерференция методик значительно улучшает качество жизни пациентов. Наиболее выраженные результаты изменения кожи были отмечены при мелкоморщинистом и смешанном морфотипах старения.*

**Ключевые слова:** фракционный неаблятивный фототермолиз, интенсивный импульсный свет, плотность дермы, инволютивные изменения кожи



**К**оррекция инволюционных изменений кожи представляет собой актуальную проблему здравоохранения в связи с увеличивающейся средней продолжительностью жизни населения [1]. Лазерные и световые технологии занимают особую нишу в арсенале средств терапии возрастных изменений, поскольку самые современные из них сопряжены с минимальным количеством побочных явлений и выраженной эффективностью проводимых процедур [2–4]. Более того, активно развиваются протоколы лечения, включающие в себя комбинацию нескольких методов, что зачастую ассоциировано с улучшением клинического эффекта [5–7].

Процесс старения кожи характеризуется дегенеративными изменениями внеклеточного матрикса, фрагментацией коллагеновых волокон дермы, снижением активности фибробластов и миофибробластов, повышением количества матриксных металлопротеиназ (ММП), что в значительной степени изменяет нормальную организацию дермы и снижает способность к регенерации [8]. Толщина дермы в норме может колебаться от 300 мкм на веках до 4 мм на спине. Она состоит из двух различных слоев: папиллярной дермы, образованной фибробластами, иммунными клетками с рыхлыми эластиновыми волокнами и коллагеном типов I и III, и сетчатой дермы, представленной в основном плотно упакованными пучками коллагена типа I. Стареющая кожа характеризуется исчезновением дермальных сосочков, уплощением дермально-эпидермального соединения и, следовательно, уменьшением площади контакта между эпидермисом и дермой [9]. Кроме того, снижается содержание коллагена типов IV и VII, основных компонентов закрывающих эпидермис к дерме комплексов [10].

Известно множество молекулярных событий, проливающих свет на механизмы процессов истончения дермы в стареющей коже. Так, активаторный белок 1, активирующийся в ответ на ультрафиолет (УФ)-индуцированное повышение молекул c-Jun и c-Fos, ингибирует экспрессию коллагена и увеличивает экспрессию ММП [11]. Делеция 4977-й пары оснований в митохондриальной ДНК повсеместно встречается в стареющей коже, что существенно нарушает работу дыхательной цепи. Индукция этой делеции УФ-лучами в фибробластах сочетается со снижением поглощения кислорода и содержания АТФ и с увеличением ММП-1, в то время как тканевые ингибиторы ММП не увеличиваются [12]. Считается, что этот дисбаланс играет важную роль в фотостарении кожи.

Исследования *in vivo* показали, что экстракт табачного дыма изменяет выработку коллагена и увеличивает выработку тропоэластина и ММП, а также способствует эластозу дермы [13]. Эпигенетический анализ различных этнических групп в отношении их подверженности курению показал, что этнические различия в метилировании ДНК могут дать представление о молекулярных путях, участвующих в заболеваниях, вызванных курением [14, 15]. Повышенное образование морщин у курильщиков, по-видимому, может иметь эпигенетическую природу.

Еще одним важнейшим механизмом, задействованным в процессе старения, является гликирование. В дополнение к повреждению коллагена диета с высоким содержанием сахара может способствовать образованию продуктов гликирования, тем самым деактивируя естественные антиоксидантные ферменты. Было замечено, что активность протеасомных ферментов снижается после их гликирования, а это, в свою очередь, тормозит разрушение аномальных белков [16]. Известен и тот факт, что у людей, страдающих диабетом, часто проявляются ранние признаки старения кожи и плохое заживление ран на коже.

С тех пор как в 2004 г. была введена концепция фракционного фототермолиза, этот метод использовался для лечения целого спектра дерматологических заболеваний, включая морщины и фотостарение кожи, пойкилодермию, послеоперационные рубцы и рубцы пост-акне [1, 17]. Методы неаблятивного омоложения кожи доказали свою эффективность в уменьшении выраженности морщин и завоевали популярность благодаря относительно короткому времени реабилитации и низкому риску побочных эффектов [18]. Предыдущие исследования показали, что неаблятивный фракционный фототермолиз эрбиевым лазером с длиной волны 1565 нм может способствовать синтезу эластина и коллагена I, III и VII типов, а также процессам ремоделирования [19]. Через нагревание воды неаблятивный фракционный лазер вызывает образование небольших столбиков термических повреждений кожи, которые известны как микротермические зоны (МТЗ). В работе профессора Мэнштейна было показано участие передвижения образовавшихся после термического воздействия микрoэпидермальных некротических обломков (MEND) в роговой слой эпидермиса и их последующее отшелушивание в процессах репарации [20]. Быстрый процесс заживления возможен благодаря окружающей МТЗ «необработанной» коже [21].

Принцип, благодаря которому интенсивный импульсный свет вызывает разглаживание морщин, сужение расширенных пор, повышение тургора и эластичности кожи, остается дискутабельным [7]. Дермальные дендритные клетки, вероятно, являются биологической мишенью интенсивного импульсного света в контексте фотоомоложения, о чем свидетельствует экспрессия этими клетками белка теплового шока hsp70 и проколлагена I в качестве маркеров активации [22]. Активация дермальных дендритных клеток может быть основным событием, которое в конечном итоге приводит к синтезу коллагена дермальными фибробластами.

*Цель исследования* – сравнение эффективности неаблятивного фракционного фототермолиза эрбиевым лазером (1565 нм) в монотерапии и интерференции неаблятивного фракционного эрбиевого лазера с интенсивным импульсным светом для лечения инволюционных изменений кожи лица.



### Материал и методы

В исследовании приняли участие 220 пациентов (возрастной диапазон от 35 до 49 лет) с признаками инволюционных изменений кожи лица. Работа выполнена в дизайне открытого проспективного рандомизированного исследования.

Пациентов разделяли на три группы на основании доминирующего морфотипа старения. Группа Д (77 пациентов) включала деформационный морфотип, группа М (77 пациентов) представлена мелкоморщинистым морфотипом и группа С (66 пациентов) – смешанным морфотипом старения кожи.

На основании проводимой терапии в каждой группе были сформированы две подгруппы пациентов. В первой подгруппе пациентов провели три процедуры неаблятивного эрбиевого фракционного фототермолиза (1565 нм) с интервалом один месяц; во второй подгруппе протокол терапии включал в себя интерференцию интенсивного импульсного света (с использованием светофильтров 640 и 560 нм) и неаблятивного фракционного лазерного воздействия также в три процедуры с месячным интервалом между сеансами.

Спустя шесть месяцев после третьей процедуры пациентам было выполнено ультразвуковое (УЗ) исследование кожи с помощью аппарата DubCutis 22-75, ТРМ (Германия). У отобранных для исследования пациентов оценивали толщину дермы (Н дермы) и коэффициент ультразвуковой плотности дермы (КУПД) – параметры, напрямую характеризующие выраженность клинического эффекта терапии инволюционных изменений: утолщение и уплотнение дермы соответственно.

Для оценки психоэмоционального статуса пациентов до и после получения процедур был использован индекс САН, который объективно отражает самочувствие, активность и настроение пациентов в динамике.

Расчет производили как среднее арифметическое упомянутых параметров.

### Результаты

Как в группе пациентов, получавших монотерапию эрбиевым лазером, так и в группе пациентов, подвергавшихся интерферентному лечению, зафиксировано статистически значимое утолщение и уплотнение дермы спустя шесть месяцев после проведенного курса лечения (табл. 1–3).

На рисунках 1 и 2 представлены примеры УЗИ кожи лица у пациентов группы Д до и после лечения неаблятивным фракционным фототермолизом и интерференцией методик соответственно.

Результаты в группе интерференции светового и лазерного лечения превосходили таковые группы монотерапии лазером для всех морфотипов старения (рис. 3). Так, толщина дермы и КУПД увеличились на 6 и 5,9% у пациентов с деформационным морфотипом старения, на 8,5 и 8,6% в группе мелкоморщинистого морфотипа и на 10,3 и 7,9% в группе пациентов со смешанным типом инволюционных изменений после неаблятивного фракционного фототермолиза. Интерференция интенсивного импульсного света и неаблятивного лазера привела к увеличению толщины дермы и КУПД на 9,9 и 11,3% в группе пациентов с деформационным типом старения, на 12 и 11,8% у пациентов с мелкоморщинистым типом и на 12,7 и 9,1% для смешанного морфотипа.

Эффективнее всего в контексте ремоделирования дермы как монотерапия неаблятивным лазером, так и интерференция светового и лазерного лечения оказались для подгрупп пациентов с мелкоморщинистым и смешанным морфотипами старения.

Таблица 1. Динамика изменений УЗ-параметров дермы пациентов в группе Д

Показатель	Подгруппа 1 (n = 37)		Подгруппа 2 (n = 40)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Н дермы, мкм	1429,261 ± 0,2	1515,392 ± 0,12*	1479,444 ± 0,57	1625,235 ± 0,56*
КУПД, %	1,253 ± 0,13	1,327 ± 0,24*	1,181 ± 0,26	1,314 ± 0,23*

\* p < 0,01.

Таблица 2. Динамика изменений УЗ-параметров дермы пациентов в группе М

Показатель	Подгруппа 1 (n = 35)		Подгруппа 2 (n = 42)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Н дермы, мкм	1325,037 ± 0,25	1437,216 ± 0,33*	1294,231 ± 0,27	1448,991 ± 0,81*
КУПД, %	1,043 ± 0,22	1,133 ± 0,31*	1,101 ± 0,16	1,231 ± 0,33*

\* p < 0,01.

Таблица 3. Динамика изменений УЗ-параметров дермы пациентов в группе С

Показатель	Подгруппа 1 (n = 33)		Подгруппа 2 (n = 33)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Н дермы, мкм	1351,322 ± 0,33	1490,574 ± 0,16*	1297,238 ± 0,35	1461,502 ± 0,34*
КУПД, %	1,184 ± 0,23	1,277 ± 0,25*	1,187 ± 0,24	1,295 ± 0,31*

\* p < 0,01.

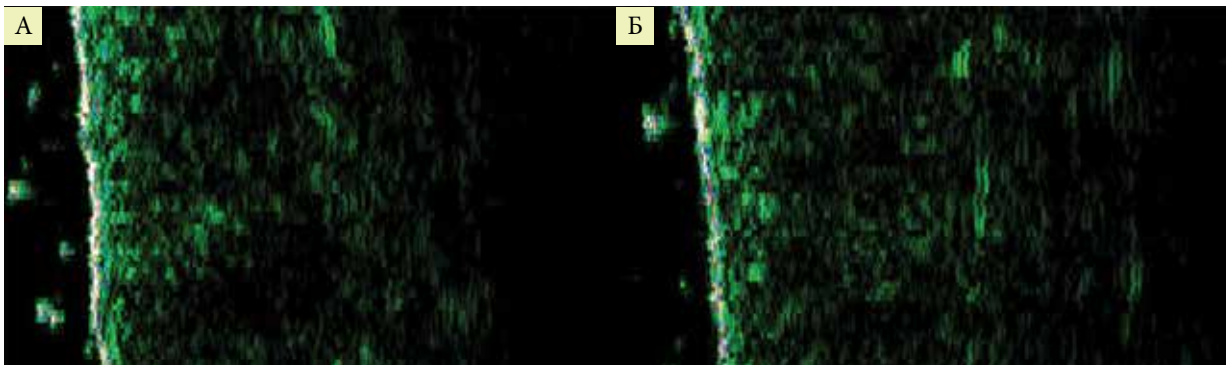


Рис. 1. УЗИ кожи лица пациента из группы Д до (А) и спустя шесть месяцев после трех процедур неаблятивного фракционного фототермолиза (Б)

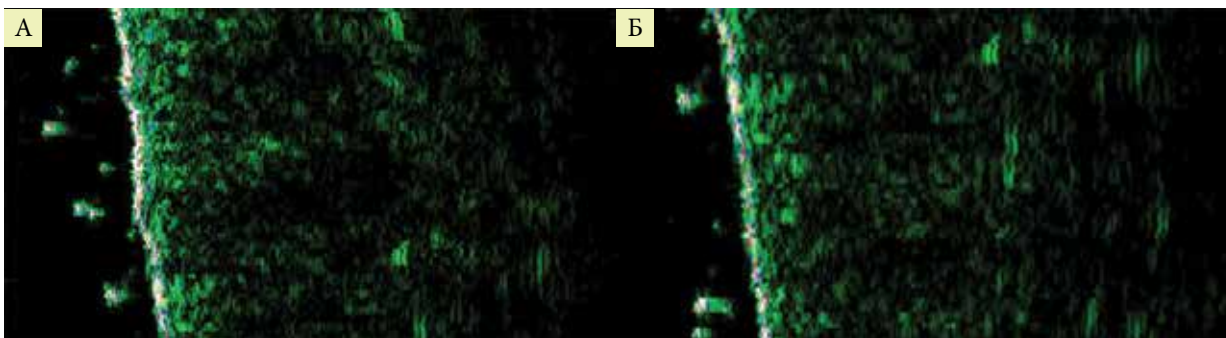


Рис. 2. УЗИ кожи лица пациента из группы Д до (А) и спустя шесть месяцев после трех процедур интерференции (Б)

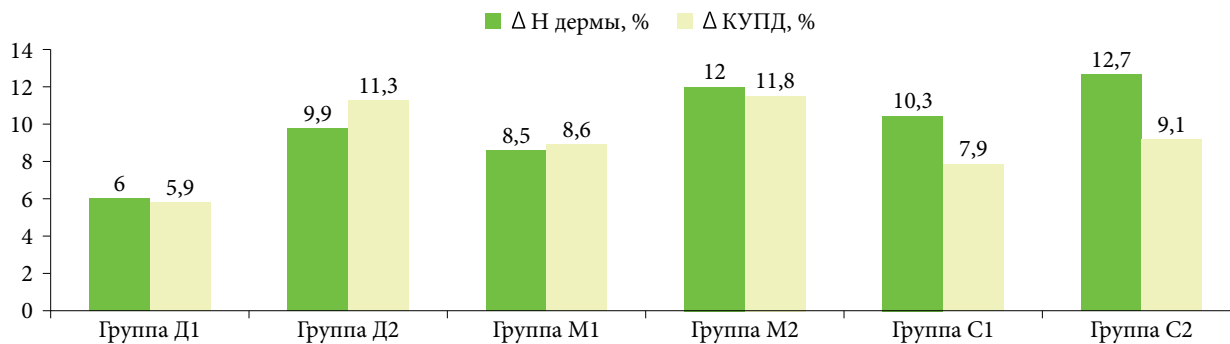


Рис. 3. Сравнительная характеристика изменений показателей дермы после воздействия неаблятивным лазером и интерференции светового и лазерного лечения у пациентов с различными морфотипами старения

Статистически значимое улучшение психоэмоционального статуса на основании среднего показателя индекса САН наблюдалось у пациентов всех морфотипов старения после применения интерференции светового и лазерного лечения, а также у пациентов с мелкоморщинистым морфотипом старения после неаблятивного фракционного фототермолиза (табл. 4).

### Обсуждение

Несмотря на то что комбинированные методы лечения инволюционных изменений кожи набирают популярность, они не стандартизированы относительно порядка проведения процедур, применяемых параметров, интервала между сеансами терапии и особенностей послеоперационного ведения пациентов.

Эффективность интенсивного импульсного света, прежде всего, была продемонстрирована для коррекции сосудистых и пигментных поражений, при этом отмечаются и положительные результаты в контексте ремоделирования дермы, что было подтверждено гистологическими результатами [23]. Сравнения эффективности интенсивного импульсного света и неаблятивного фракционного фототермолиза в коррекции инволюционных изменений описаны в научной литературе. Так, недавно была показана большая результативность неаблятивного фракционного фототермолиза в терапии периорбитальных морщин по сравнению с интенсивным импульсным светом [24]. Опубликовано ограниченное число работ по изучению комбинированного применения интенсивного импульс-



Таблица 4. Параметры индекса САН (среднего показателя) у пациентов с инволютивными признаками кожи в зависимости от получаемой терапии (M ± m, баллы)

Подгруппа	Группа Д		Группа М		Группа С	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	3,63 ± 0,03	3,82 ± 0,04	3,34 ± 0,06	3,97 ± 0,03*	3,66 ± 0,09	3,81 ± 0,03
2	3,45 ± 0,12	4,47 ± 0,07*	3,57 ± 0,09	4,9 ± 0,03*	3,39 ± 0,15	4,73 ± 0,04*

\* p < 0,05.

ного света и неаблятивного фракционного фототермолиза [7, 25–27]. С. Kearney и соавт. указали на преимущество комбинации интенсивного импульсного света и неаблятивного фототермолиза в коррекции возрастных изменений кожи лица по сравнению с монотерапией [25], что согласуется с результатами нашего исследования. Однако мы опирались не на экспертную оценку фотографий лиц пациентов до и после интервенций, а на более объективизированную методику УЗИ кожи с определением толщины и плотности дермы до и после лечения, что прицельно характеризует значимость добавления интенсивного импульсного света для ремоделирования коллагена. В проспективном исследовании воздействия интенсивного импульсного света, импульсного света ближнего инфракрасного диапазона и фракционного лазера для фотолечения кожи у 113 азиатских пациентов Л. Тао и соавт. описали выраженный клинический эффект комбинированной терапии при контрольных визитах через один и три месяца, с уровнями переносимости, сходными с пациентами, получавшими монотерапию [26]. Комбинация упомянутых методик в лечебном протоколе оказалась безопасной и привела к синергичному и длительному эффекту в отноше-

нии различных проявлений фотостарения кожи также и в работе J.M. Knight и соавт. [27].

В представленном исследовании интерференция светового и лазерного лечения превзошла по эффективности увеличения толщины и уплотнения дермы монотерапию неаблятивным фракционным лазером при всех морфотипах старения. Интерференция методик значительно улучшала качество жизни пациентов, что доказывается приростом средних значений индекса САН, комплексно оценивающим психоэмоциональное состояние. Наиболее выраженные результаты изменения эхо-характеристик кожи были отмечены при мелкоморщинистом и смешанном морфотипах старения.

### Заключение

Добавление в протокол лечения интенсивного импульсного света к неаблятивному фракционному фототермолизу приводит к увеличению эффективности ремоделирования дермы у пациентов с инволюционными изменениями кожи лица. Наиболее выраженные результаты наблюдаются при мелкоморщинистом и смешанном морфотипах старения. ●

### Литература

1. Юсова Ж.Ю., Кузнецова А.О., Соколова-Меркурьева А.В., Кливитская Н.А. Инволюционные изменения кожи по морфологическому типу. Вестник последипломного медицинского образования. 2013; 4: 31–34.
2. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Алькор-Паблишерс, 2015.
3. Круглова Л.С., Тарасова О.В., Ржевская Л.В. Применение лазеротерапии у пациентов с инволютивными изменениями кожи на фоне сахарного диабета 2 типа. Физиотерапевт. 2019; 4: 30–37.
4. Юсова Ж.Ю., Баранова Е.Л., Круглова Л.С. Клиническая эффективность селективных аблятивных лазерных методов в коррекции эстетических недостатков кожи. Физиотерапевт. 2019; 5: 10–14.
5. Юсова Ж.Ю., Круглова Л.С. Комбинированное применение лазерных и клеточных технологий в коррекции возрастных изменений кожи. Физиотерапевт. 2017; 5: 18–22.
6. Шептий О.В., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. и др. Механизмы действия различных лазеров и дифференцированные показания к их применению. Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2014; 1.
7. Юсова Ж.Ю., Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Оптимизация методов коррекции инволюционных изменений кожи с использованием лазерных и клеточных технологий. Вестник последипломного медицинского образования. 2015; 2: 53–57.
8. Bonté F, Girard D, Archambault J.C., Desmoulière A. Skin changes during ageing. Subcell Biochem. 2019; 91: 249–280.
9. Wong R, Geyer S, Weninger W, et al. The dynamic anatomy and patterning of skin. Exp. Dermatol. 2016; 25 (2): 92–98.
10. Langton A.K., Halai P, Griffiths C.E., et al. The impact of intrinsic ageing on the protein composition of the dermal-epidermal junction. Mech. Ageing Dev. 2016; 156: 14–16.
11. Kajanne R, Miettinen P, Mehlem A., et al. EGF-R regulates MMP function in fibroblasts through MAPK and AP-1 pathways. J. Cell. Physiol. 2007; 212 (2): 489–497.
12. Weiland D, Brachvogel B., Hornig-Do H.T., et al. Imbalance of mitochondrial respiratory chain complexes in the epidermis induces severe skin inflammation. J. Invest. Dermatol. 2018; 138 (1): 132–140.
13. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. J. Dermatol. Sci. 2007; 48 (3): 169–175.





14. Jamal B.T., Bokhari A., Aljahdali B. The effect of smoking in facial aging among females in Saudi Arabia. Clin. Res. Dermatol. Open Access. 2017; 4 (2): 1–4.
15. Elliott H.R., Tillin T., McArdle W.L., et al. Differences in smoking associated DNA methylation patterns in South Asians and Europeans. Clin. Epigenetics. 2014; 6 (1): 4.
16. Fournet M., Bonté F., Desmoulière A. Glycation damage: a possible hub for major pathophysiological disorders and aging. Aging Dis. 2018; 9 (5): 880–900.
17. Талыбова А.П., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Лазерная терапия в коррекции атрофических рубцов. Физиотерапевт. 2017; 1: 64–70.
18. Munavalli G.A. Split-face assessment of the synergistic potential of sequential Q-Switched Nd:YAG laser and 1565 nm fractional nonablative laser treatment for facial rejuvenation in Fitzpatrick skin type II-V patients. J. Drugs Dermatol. 2016; 15 (11): 1335–1342.
19. Wang Y., Zheng Y., Cai S. Efficacy and safety of 1565-nm non-ablative fractional laser versus long-pulsed 1064-nm Nd: YAG laser in treating enlarged facial pores. Lasers Med. Sci. 2022; 37 (8): 3279–3284.
20. Manstein D., Herron G.S., Sink R.K., et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg. Med. 2004; 34 (5): 426–438.
21. Michael H. Gold. Update on fractional laser technology. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2010; 3 (1): 42–50.
22. Prieto V.G., Diwan A.H., Shea C.R., et al. Effects of intense pulsed light and the 1,064 nm Nd: YAG laser on sun-damaged human skin: histologic and immunohistochemical analysis. Dermatol. Surg. 2005; 31 (5): 522–525.
23. Trelles M.A., Allones I., Velez M. Non-ablative facial skin photorejuvenation with an intense pulsed light system and adjunctive epidermal care. Lasers Med. Sci. 2003; 18 (2): 104–111.
24. Kołodziejczak A., Rotsztein H. Efficacy of fractional laser, radiofrequency and IPL rejuvenation of periorbital region. Lasers Med. Sci. 2022; 37 (2): 895–903.
25. Kearney C., Brew D. Single-session combination treatment with intense pulsed light and nonablative fractional photothermolysis: a split-face study. Dermatol. Surg. 2012; 38 (7 Pt 1): 1002–1009.
26. Tao L., Wu J., Qian H., et al. Intense pulsed light, near infrared pulsed light, and fractional laser combination therapy for skin rejuvenation in Asian subjects: a prospective multi-center study in China. Lasers Med. Sci. 2015; 30 (7): 1977–1983.
27. Knight J.M., Kautz G. Sequential facial skin rejuvenation with intense pulsed light and non-ablative fractionated laser resurfacing in Fitzpatrick skin type II-IV patients: a prospective multicenter analysis. Lasers Surg. Med. 2019; 51 (2): 141–149.

### Comparison of the Impact of a Highly Selective Laser with Inconsistent Scanning and the Interference of Laser Treatment with Intense Pulsed Light on the Ultrasound Parameters of the Dermis in Various Aging Morphotypes

D.V. Demidion, PhD<sup>1</sup>, Zh.Yu. Yusova, PhD<sup>1</sup>, L.S. Kruglova, PhD, Prof., E.V. Grekova, PhD<sup>2</sup>, D.A. Koriakin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Zhanna Yu. Yusova, zyusova@mail.ru

*The article presents the results of a comparative study of the effectiveness of non-ablative fractional photothermolysis and combination of laser treatment with intense pulsed light in the treatment of age-related changes in facial skin. The skin aging process is characterized by degenerative changes in the extracellular matrix, fragmentation of the collagen fibers of the dermis, a decrease in the activity of fibroblasts and myofibroblasts, an increase in the number of matrix metalloproteinases, which significantly changes the normal organization of the dermis and reduces the ability to regenerate. Totally, 220 patients aged 35–49 years were treated. Based on the conducted therapy, 2 groups of patients were formed. The first group consisted of 105 patients who underwent 3 sessions of non-ablative erbium fractional photothermolysis (1565 nm) with an interval of 1 month; the second group consisted of 115 people whose therapy protocol included the combination of intense pulsed light (using 640 and 560 nm light filters) and non-ablative fractional laser exposure also in 3 procedures with a monthly interval between sessions. The patients in the groups were further divided into 3 subgroups based on the dominant aging morphotype. The echo characteristics of the dermis before and after therapy on the DubCutis 22–75 device, TPM (Germany) were studied, the effect of interventions on the psycho-emotional status was assessed using the SAN index. The data obtained indicate that the combination of light and laser treatment is superior in terms of the effectiveness of increasing the thickness and compaction of the dermis monotherapy with a non-ablative fractional laser in all aging morphotypes. The interference of techniques significantly improves the quality of life of patients. The most pronounced results of skin changes were noted in fine-wrinkled and mixed aging morphotypes.*

**Key words:** fractional non-ablative photothermolysis, intense pulsed light, dermal density, involutive skin changes



# Иммунологическая эффективность вакцинации от ветряной оспы детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Э.И. Пильгуй

Адрес для переписки: Элеонора Игоревна Пильгуй, lina\_pilgui@mail.ru

Для цитирования: Пильгуй Э.И. Иммунологическая эффективность вакцинации от ветряной оспы детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 48–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-48-51

*У детей с тяжелым течением врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ) нередко бывают существенные отклонения гематологических и биохимических показателей, что усугубляет широкое применение медицинских отводов от вакцинации у данной категории пациентов.*

**Цель исследования** – оценить статистическую зависимость между показателями гемоглобина, альбумина, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ) и уровнем защитных антител у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, прошедших иммунизацию от ветряной оспы.

**Материал и методы.** В ходе исследования у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом, прошедших вакцинацию от ветряной оспы, проведена оценка ряда показателей клинического и биохимического анализов крови (гемоглобин, альбумин, СОЭ, СРБ). В дальнейшем проведен анализ корреляционных зависимостей между этими показателями и уровнем сформировавшихся защитных антител к вирусу ветряной оспы.

**Результаты.** Среди 49 пациентов с ВБЭ, включенных в исследование, анемия различной степени выраженности выявлена у 42,3%, превышение СОЭ – у 38,5%, гипоальбуминемия – у 44% и превышение уровня СРБ – у 28,9%.

Корреляционный анализ между перечисленными лабораторными показателями и уровнем антител к вирусу ветряной оспы у пациентов, прошедших вакцинацию, не показал статистически значимых зависимостей.

**Заключение.** Такие отклонения показателей крови, как снижение уровней гемоглобина и альбумина, повышение показателей СОЭ и СРБ, регистрируемые у пациентов с ВБЭ, не влияют на появление и уровень антител к вирусу ветряной оспы после вакцинации и не должны являться противопоказанием для вакцинопрофилактики детей с ВБЭ.

**Ключевые слова:** дети, врожденный буллезный эпидермолиз, анемия, маркеры воспаления, иммунизация, ветряная оспа

## Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ), характеризуясь хроническим течением кожного процесса, в ряде случаев отличается наличием полиорганных осложнений и отклонением ряда гематологических показателей [1, 2]. Нарушения, связанные с вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки различных отделов пищеварительного тракта, приводят к развитию органических и функциональных расстройств, а также изменению процессов всасывания и, как следствие, гипоальбуминемии, снижению уровня феррити-

на, железа разной степени выраженности у пациентов с ВБЭ [3–5]. Железодефицитная анемия, имеющая полиэтиологический характер, является распространенным и трудно корригируемым состоянием при ВБЭ [6]. Тяжелые формы ВБЭ с обширными персистирующими эрозивными дефектами зачастую сопровождаются высокими показателями маркеров воспаления, такими как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ) [1]. Возникающие вследствие перечисленных нарушений хроническая гипоксия, белковый дефицит способствуют



неуклонному формированию иммунопатий, что, в свою очередь, увеличивает риск присоединения инфекционных болезней и септических осложнений у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом [7–10].

Одним из наиболее опасных инфекционных заболеваний для пациентов с ВБЭ является ветряная оспа, поскольку возбудитель, обладающий тропностью к эпителию кожи и слизистых оболочек, способствует отслоению эпидермиса и обуславливает формирование характерных полостных элементов [11, 12]. Эти патоморфологические изменения, а также симптомы интоксикации утяжеляют течение ВБЭ [13].

Особенности кожного патологического процесса и, нередко, наличие полиорганных осложнений обуславливают необходимость своевременной вакцинопрофилактики как наиболее предпочтительной тактики снижения риска инфекционных осложнений у данной категории больных [14, 15].

Однако орфанный характер дерматоза, недостаточный опыт курации у специалистов данной категории больных, зачастую тяжелое поражение кожного покрова, а также значимые отклонения ряда лабораторных показателей способствуют формированию пролонгированных медицинских отводов от вакцинации у пациентов с ВБЭ [16].

## Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование в период с января 2022 г. по февраль 2023 г. Работа выполнена на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

В исследование включено 49 детей с подтвержденным диагнозом врожденного буллезного эпидермолиза в возрасте от 2 лет 7 месяцев до 17 лет 7 месяцев. Всем детям предварительно была проведена двукратная вакцинация от ветряной оспы с интервалом между введениями первой и второй доз вакцины не менее шести недель.

В процессе исследования оценивали показатели клинического анализа крови – гемоглобин и скорость оседания эритроцитов. Для определения биохимических показателей – уровней альбумина, СРБ – использовали аппаратуру UniCel DxС 800 Synchron Clinical Systems (Beckman Coulter, США).

Концентрацию IgG к VZV в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора Liaison VZV IgG, где нижний порог чувствительности теста равен 150 мМЕ/мл.

## Результаты

В ходе работы проведен анализ ряда клинических и биохимических показателей крови пациентов с ВБЭ, направленных на вакцинацию от ветряной оспы. Согласно полученным результатам, наиболее часто встречались анемия, гипоальбуминемия, превышение СОЭ и уровня СРБ (рис. 1). При этом анемия наблюдалась более чем у половины пациентов и показатели гемоглобина варьировали в пределах 75–110 г/л (диапа-

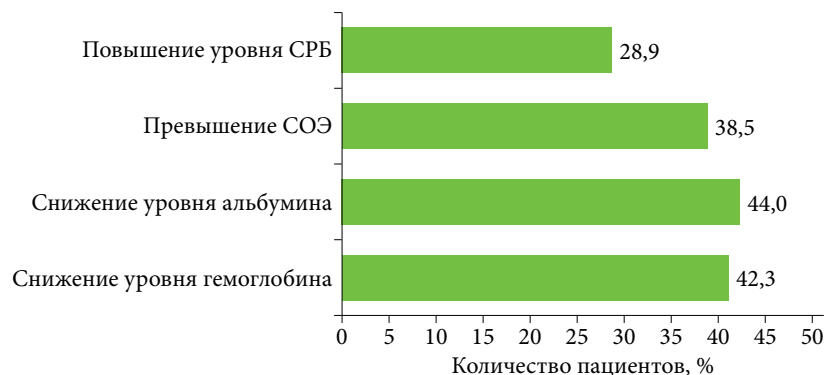


Рис. 1. Соотношение пациентов, имеющих отклонения в лабораторных показателях крови

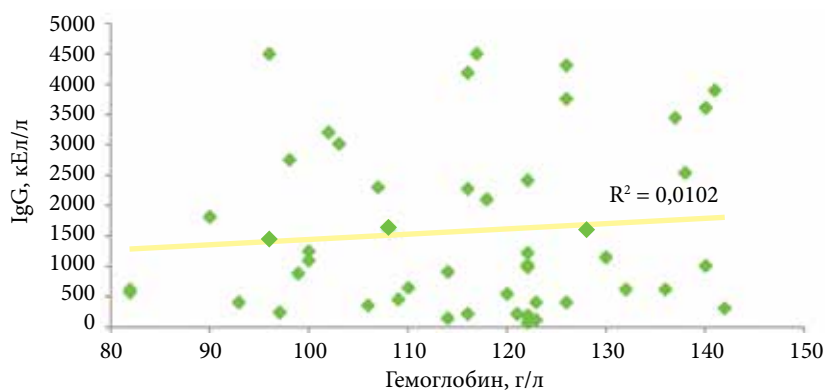


Рис. 2. Соотношение между уровнями IgG к VZV и гемоглобина

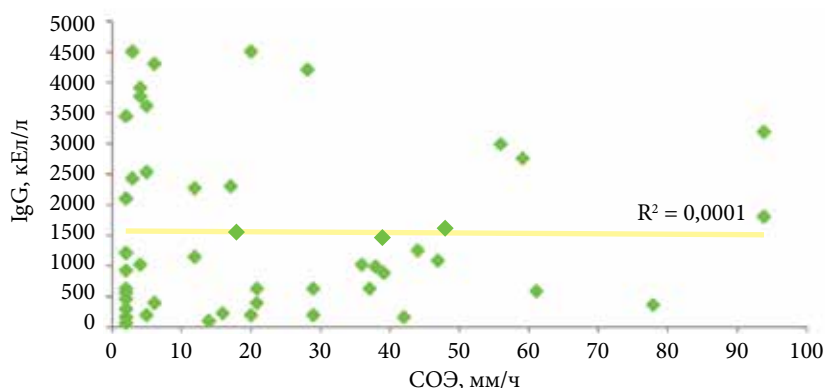


Рис. 3. Соотношение между уровнями IgG к VZV и СОЭ

зон нормальных значений – 115–140 г/л), снижение альбумина – 22,8–37 г/л (при норме 38–54 г/л), превышение показателей СОЭ – в пределах 29–117 мм/ч (при норме 2–10 мм/ч); СРБ – 20,7–119,3 мг/л (< 5 мг/л).

Впоследствии для обнаружения возможной связи между уровнем сформировавшихся после вакцинации антител к вирусу ветряной оспы и рядом клинических и биохимических показателей крови выполнен анализ корреляционных зависимостей.

Статистический анализ показал отсутствие корреляции между уровнями IgG к VZV и гемоглобина ( $p = 0,835$ ) (рис. 2).

Не обнаружено корреляции между уровнями IgG к VZV и СОЭ ( $p = 0,711$ ) (рис. 3).

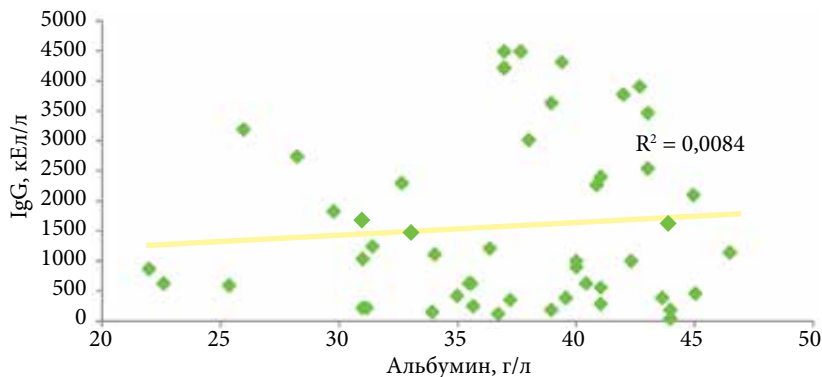


Рис. 4. Соотношение между уровнями IgG к VZV и альбумина

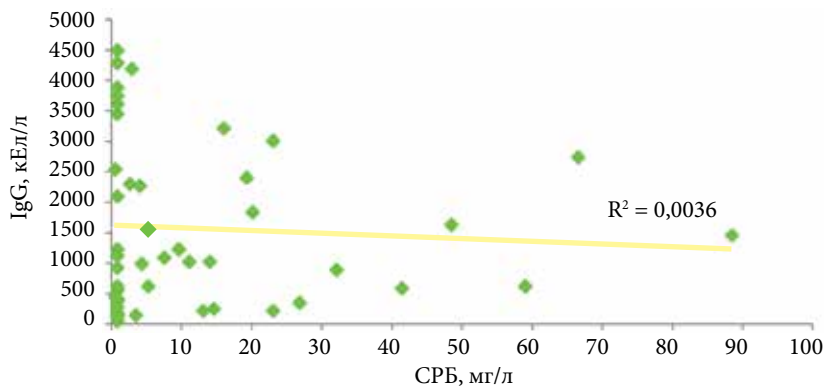


Рис. 5. Соотношение между уровнями IgG к VZV и СРБ

Также статистической корреляционной связи не выявлено между уровнями IgG к VZV и альбумина ( $p = 0,858$ ) и не обнаружено корреляции между уровнем IgG к VZV и СРБ ( $p = 0,95$ ) (рис. 4, 5).

## Обсуждение

По результатам проведенного обследования получена лабораторная характеристика пациентов с ВБЭ, свидетельствующая о наличии существенных отклонений клинических гематологических и биохимических показателей сыворотки крови у данной категории больных. Выявленные в обследованной группе пациентов анемия, гипоальбуминемия, а также наличие маркеров воспаления часто сопутствуют тяжелому течению дерматоза и являются факторами, предрасполагающими к формированию вторичного иммунодефицитного состояния, которое отличается персистирующим течением.

## Литература

1. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ, 2019.
2. Voeira V.L., Souza E.S., Rocha O., et al. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. An. Bras. Dermatol. 2013; 88 (2): 185–198.
3. Епишев Р.В. Нутритивная поддержка детей с врожденным буллезным эпидермолизом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2018.
4. Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Епишев Р.В. и др. Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Кремлевская медицина. 2018; 1: 61–65.
5. Fine J.D., Mellerio J.E. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. J. Am. Acad. Dermatol. 2009; 61 (3): 367–384.

Выполненный впоследствии статистический анализ корреляционных соотношений между некоторыми лабораторными показателями (гемоглобин, альбумин, СОЭ и СРБ) и уровнем сформировавшихся защитных антител у пациентов с ВБЭ, прошедших иммунизацию от ветряной оспы, демонстрирует отсутствие зависимостей между этими показателями. Таким образом, появление и уровень антител к вирусу ветряной оспы в ответ на вакцинацию у пациентов с ВБЭ не зависят от имеющихся у них отклонений ряда гематологических показателей и, соответственно, изменения этих показателей не могут являться поводом для отвода от вакцинации против ветряной оспы.

## Заключение

Анализ литературы на тему совершенствования методов лечения пациентов с ВБЭ свидетельствует о многочисленных исследованиях, направленных на разработку инновационных направлений в этой области – клеточной и генно-заместительной терапии [17, 18]. Однако на современном этапе эти подходы пока далеки от практического применения, поэтому в арсенале курирующих специалистов наиболее доступным продолжает оставаться правильный уход за пациентами с ВБЭ, направленный на профилактику инфекционных угроз у этой тяжелой категории больных [1, 19].

Одним из направлений оптимизации курации детей с ВБЭ должна явиться их своевременная иммунизация от вакциноуправляемых инфекций, но орфанный характер дерматоза, отсутствие четких рекомендаций в отношении вакцинопрофилактики способствуют формированию настороженного отношения у дерматологов и педиатров, а также широкой выдаче медицинских отводов от иммунизации таким пациентам. Результаты проведенного исследования подтверждают наличие существенных отклонений в уровнях гемоглобина и альбумина, СОЭ и СРБ у пациентов с ВБЭ, но также свидетельствуют об отсутствии корреляционных зависимостей между уровнем антител к вирусу ветряной оспы и перечисленными лабораторными показателями.

Таким образом, анемия, гипоальбуминемия, высокие уровни маркеров воспаления не являются противопоказанием к иммунизации и не влияют на ее эффективность и, соответственно, отклонение этих лабораторных показателей не должно являться противопоказанием к вакцинации детей с ВБЭ от ветряной оспы. ●



6. Fridge J.L., Vichinsky E.P. Correction of the anemia of epidermolysis bullosa with intravenous iron and erythropoietin. *J. Pediatr.* 1998; 132 (5): 871–873.
7. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. и др. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (6): 577–586.
8. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M. et al. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J. Pediatr.* 2008; 152 (2): 276–280.
9. Hochman M.A., Mayers M. Stevens-Johnson syndrome, epidermolysis bullosa, staphylococcal scalded skin syndrome, and dermatitis herpetiformis. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1997; 37 (2): 77–92.
10. Mellerio J.E. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol. Clin.* 2010; 28 (2): 267–269.
11. Кузнецова И.О. Вакцинопрофилактика ветряной оспы: кто в группе риска? XIV Межрегиональная научно-практическая конференция «За здоровое завтра!» в рамках Европейской недели иммунизации. 2019.
12. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ветряной оспой. СПб.: ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2015.
13. Особенности течения ветряной оспы и иммунизация детей с врожденным буллезным эпидермолизом от вируса Varicella Zoster: результаты ретроспективного и проспективного исследования. *Медицинский алфавит.* 2022; 27: 45–49.
14. Врожденный буллезный эпидермолиз. Клинические рекомендации. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматологов и косметологов», Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России», 2020.
15. Tkachenko N.E., Novikova D.A., Fedoseenko M.V. Safety of vaccination of patients with epidermolysis bullosa. ESPID, 35th Annual Meeting Madrid, 2017, 20B education: vaccine development, immunogenicity and safety, esp 17-1059. <https://espid2017.kenes.com/Document/ESPID17%20abstracts.pdf>.
16. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Пильгуй Э.И. Охват иммунизацией детей с врожденным буллезным эпидермолизом против вакциноуправляемых инфекций согласно национальным программам профилактических прививок: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2021; 20 (5): 396–401.
17. Has C., South A., Uitto J. Molecular therapeutics in development for epidermolysis bullosa: update 2020. *Mol. Diagn. Ther.* 2020; 24 (3): 299–309.
18. Hou P.C., Wang H.T., Abhee S., et al. Investigational treatments for epidermolysis bullosa. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021; 22 (6): 801–817.
19. El Hachem M., Zambruno G., Bourdon-Lanoy E., et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2014; 9: 76.

### Immunological Efficacy of Vaccination Against Chickenpox in Children with Congenital Epidermolysis Bullosa

E.I. Pilgui

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

Contact person: Eleonora I. Pilgui, [lina\\_pilgui@mail.ru](mailto:lina_pilgui@mail.ru)

*In children with a severe course of congenital epidermolysis bullosa (CEB), there are often significant deviations in hematological and biochemical parameters, which exacerbates the widespread use of medical taps from vaccination in this category of patients.*

*The aim of the study was to evaluate the statistical relationship between hemoglobin, albumin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and the level of protective antibodies in patients with congenital epidermolysis bullosa who were immunized against chickenpox.*

***Material and methods.** In the course of the study, a number of indicators of clinical and biochemical blood tests (hemoglobin, albumin, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein) were evaluated in patients with congenital epidermolysis bullosa who were vaccinated against chickenpox. In the future, the analysis of correlations between these indicators and the level of formed protective antibodies to chickenpox virus was carried out.*

***Results.** Among 49 patients with CEB included in the study, anemia of varying severity was detected in 42.3%, excess ESR – in 38.5%, hypoalbuminemia – in 44% and excess CRP – in 28.9%.*

*Correlation analysis between the listed laboratory parameters and the level of antibodies to chickenpox virus in vaccinated patients did not show statistically significant dependencies.*

***Conclusion.** Such deviations in blood parameters as a decrease in hemoglobin and albumin levels, an increase in ESR and CRP, recorded in patients with CEB, do not affect the appearance and level of antibodies to chickenpox virus after vaccination and should not be a contraindication for vaccination of children with CEB.*

***Key words:** children, congenital epidermolysis bullosa, anemia, markers of inflammation, immunization, chickenpox*



# Результаты анализа гистологического исследования материала в месте имплантации нитей в отдаленный период наблюдений (часть 2)

Д.Н. Серов, к.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Николаевич Серов, dserov@esthetica-group.ru

Для цитирования: Серов Д.Н. Результаты анализа гистологического исследования материала в месте имплантации нитей в отдаленный период наблюдений (часть 2). Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 52–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-52-55

*Имплантация нитей – одна из самых востребованных процедур в эстетической медицине. Терапевтический эффект после процедуры проявляется в кратчайшие сроки и носит стойкий характер.*

**Материал и методы.** В работе проводилось патоморфологическое изучение материала, взятого при помощи биопсии в местах имплантации нитей и окружающих тканях (отступ 1 см) (Nano spring, Excellence Visage, Excellence Visage HA) в сроки 12 месяцев после процедуры. Из готовых парафиновых блоков изготавливали парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали гематоксилином – эозином, по методу Вейгерта – Ван Гизона, сириусом красным (Sirius Red). С использованием микроскопа с цифровой фотонасадкой Sony разрешением 12 мегапикселей из каждого гистологического препарата было получено по пять фотографий. В общей сложности исследованию подверглись 2906 микрофотографий.

**Результаты.** При исследовании данных образцов выявлено преобладание коллагена типа I как в коже, так и подкожно-жировой клетчатке в местах имплантации нитей спустя 12 месяцев после процедуры. Было выявлено, что они также окружены единичными коллагеновыми волокнами, но имеют более выраженную клеточную реакцию. При этом нити на небольшом удалении (10–50 мкм) окружены значительным количеством лейкоцитов, макрофагов, эозинофилов, встречаются участки с перифокальным гранулематозным воспалением.

**Заключение.** Данные исследования показали, что после имплантации запускаются трофические процессы в тканях, стимулируется синтез коллагена.

**Ключевые слова:** имплантированные нити, гистологическое исследование, коллагеновые волокна, эластические волокна, отдаленные результаты

**Н**итевой лифтинг лица относится к минимально инвазивным методикам антивозрастной терапии, которая достаточно широко используется в клинической практике, так как эта процедура проста, обла-

дает коротким реабилитационным периодом и низкими рисками осложнений [1]. Технология заключается в установлении специальных нитей под кожей, которые в дальнейшем формируют каркас, подтягивающий и армирующий



мягкие ткани [2, 3]. Клинический эффект после введения нитей достигается вследствие их репозиционирования. Нити, введенные в мягкие ткани лица, стимулируют пролиферацию фибробластов и экспрессию трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ), что, в свою очередь, способствует синтезу нового коллагена [4]. В зависимости от материала нити и механизма действия Д.А. Груздев и соавт. предложили классифицировать их на лифтинговые, армирующие и биостимулирующие [5]. Однако многие вопросы, касающиеся изменений в тканях как в местах введения нитей, так и близлежащих, нуждаются в дальнейших исследованиях в связи с проблемами долгосрочного сохранения эффекта и безопасности методики [6].

### Материал и методы

В работе проводили патоморфологическое изучение материала, взятого при помощи биопсии в местах имплантации нитей (Nano spring, Excellence Visage, Excellence Visage HA, Excellence Visage HA RF) в срок одного года.

Из готовых парафиновых блоков изготавливали парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали гематоксилином – эозином, по методу Вейгерта – Ван Гизона, сириусом красным (Sirius Red). С использованием микроскопа с цифровой фотонасадкой Sony разрешением 12 мегапикселей из каждого гистологического препарата было получено по пять фотографий. В общей сложности исследованию подверглись 2906 микрофотографий. На микрофотографиях с использованием программ ImageView, Image Tool v.2.00, GistMorph проводили оценку следующих параметров: воспалительной реакции, клеточного состава, коллагеновых и эластических волокон, а также процентного соотношения различных типов коллагена. При помощи программного пакета Statistica 7 (StatSoft Inc, США) производили базовые статистические расчеты.

### Результаты

При исследовании гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином, в участках, находящихся на удалении от имплантированной нити, патологических изменений клеточного состава в коже и подкожно-жировой клетчатке выявлено не было (рис. 1). Была визуализирована нить, располагающаяся в подкожно-жировой клетчатке. Данная нить была окружена пучками сформированных коллагеновых волокон, снаружи от соединительнотканной капсулы клеточная реакция отсутствовала. Внутри капсулы (в непосредственной близости с нитью) была выявлена слабовыраженная клеточная реакция (лейкоциты, макрофаги). Сама нить фраг-

Имплантация нитей – одна из самых востребованных процедур в эстетической медицине. Терапевтический эффект после процедуры проявляется в кратчайшие сроки и носит стойкий характер. При исследовании данных образцов выявлено преобладание коллагена типа I как в коже, так и подкожно-жировой клетчатке в местах имплантации нитей спустя 12 месяцев после процедуры

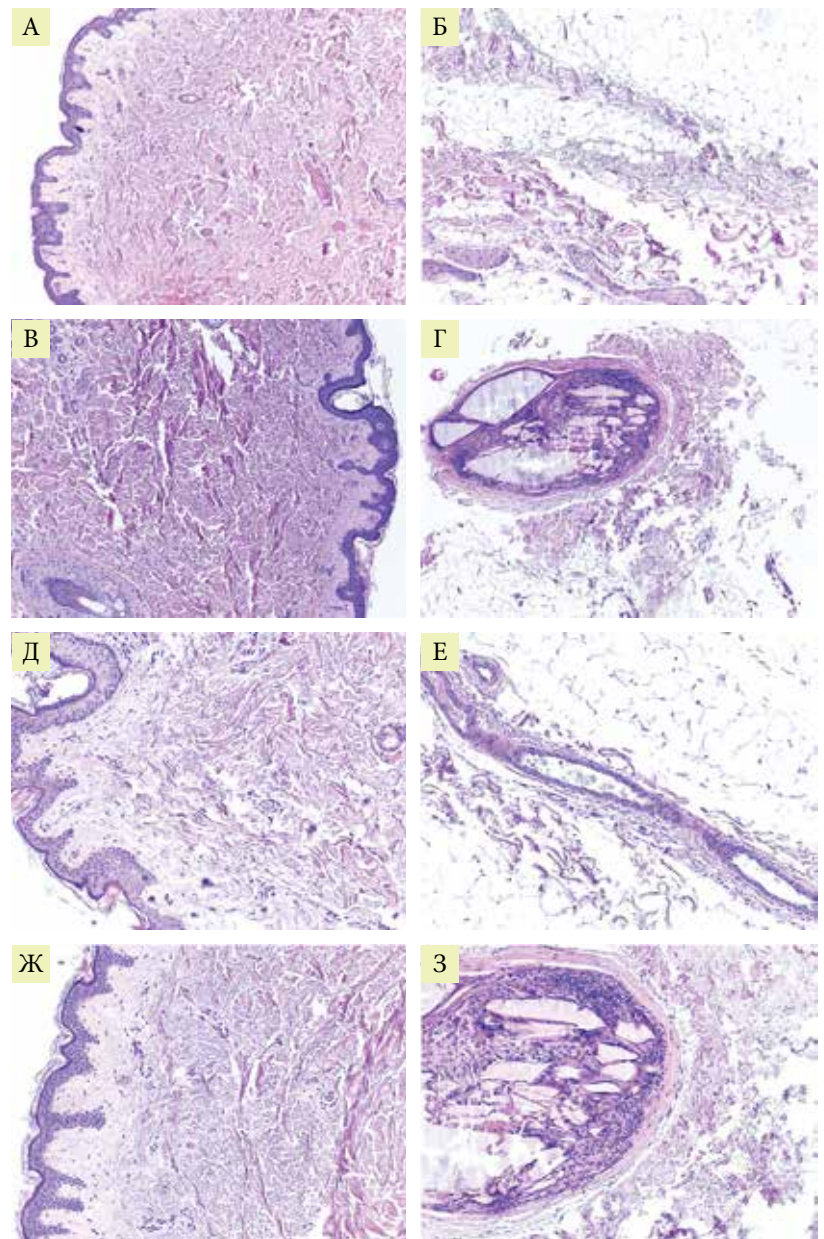


Рис. 1. Гистологические материалы, окрашенные гематоксилином и эозином в участках имплантированной нити: А, В – кожа, увеличение  $\times 100$ ; Б, Г – подкожно-жировая клетчатка, увеличение  $\times 100$ ; Д, Ж – кожа, увеличение  $\times 200$ ; Е, З – подкожно-жировая клетчатка, увеличение  $\times 200$

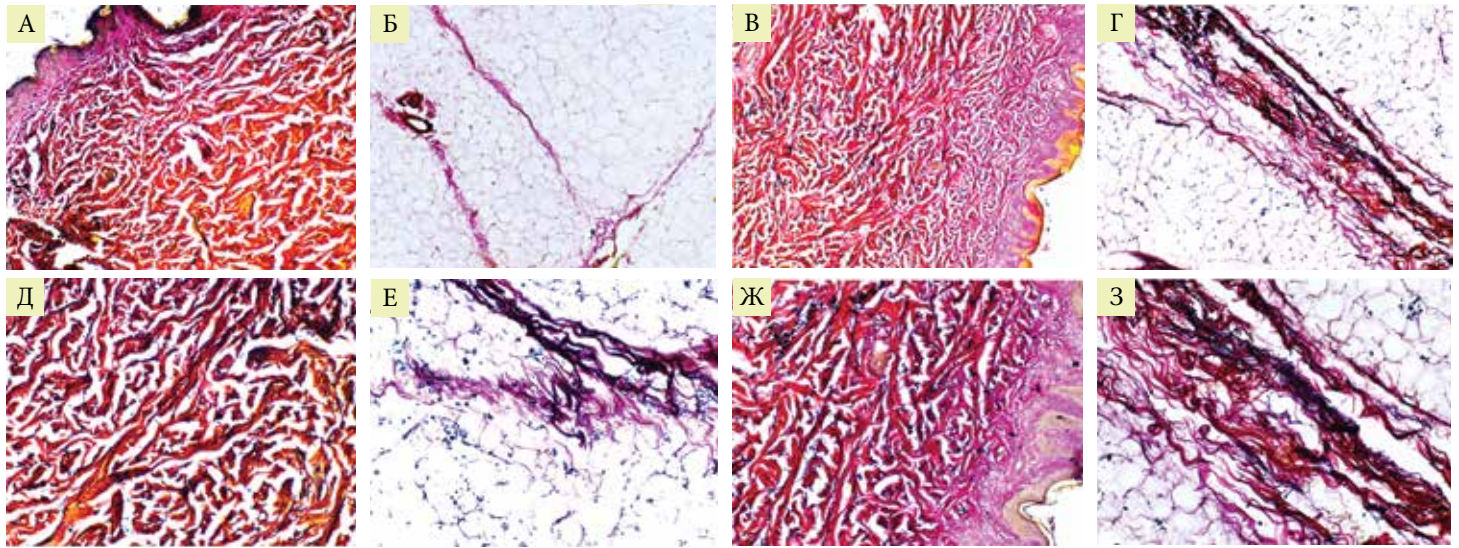


Рис. 2. Гистологические материалы, окрашенные по методу Вейгерта – Ван-Гизона в участках имплантированной нити: А, В – кожа, увеличение  $\times 100$ ; Б, Г – подкожно-жировая клетчатка, увеличение  $\times 100$ ; Д, Ж – кожа, увеличение  $\times 200$ ; Е, З – подкожно-жировая клетчатка, увеличение  $\times 200$

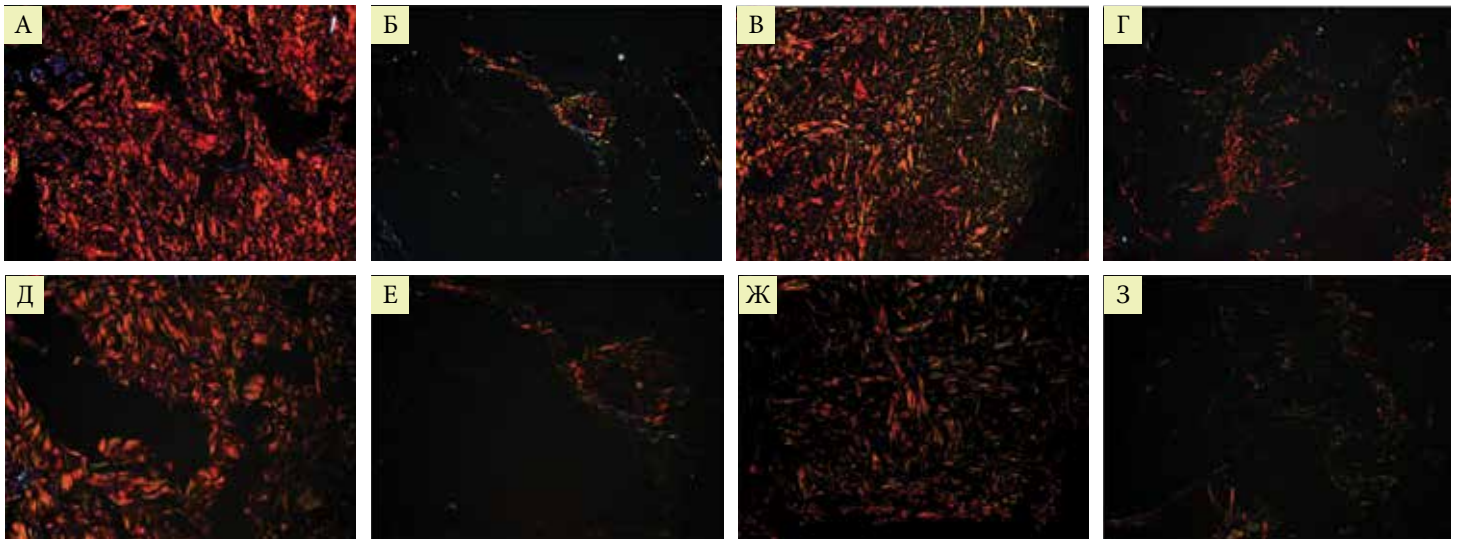


Рис. 3. Гистологические материалы, окраска сириусом красным в поляризованном свете в участках имплантированной нити: А, В – кожа, увеличение  $\times 100$ ; Б, Г – подкожно-жировая клетчатка, увеличение  $\times 100$ ; Д, Ж – кожа, увеличение  $\times 200$ ; Е, З – подкожно-жировая клетчатка, увеличение  $\times 200$

Процентное соотношение типов коллагена (от общего количества коллагена)

Тип коллагена	Min, %	Max, %	Среднее значение, %
<i>Кожа</i>			
I	62,3	84,8	76,3
III	5,6	17,9	10,44
<i>Подкожно-жировая клетчатка</i>			
I	12,8	30,3	23,42
III	32,9	37,3	34,76

ментирована, отдельные фрагменты оплетены коллагеновыми волокнами и фибробластами с небольшим количеством клеток лейкоцитарного ряда. Кровеносное русло в дерме имело «рыхлое» расположение (но по количеству их больше в отличие от ранее описанного случая), диаметр кровеносных сосудов в среднем составил 60,26 мкм (min – 13,15 мкм, max – 133,74 мкм). Кровеносное русло в подкожно-жировой клетчатке имело более плотное расположение и средний диаметр кровеносных сосудов 57,53 мкм (min – 25,05 мкм, max – 79,75 мкм).





При исследовании гистологических стекол, окрашенных по методу Вейгерта – Ван Гизона, было выявлено наличие эластических волокон как в толще дермы, так и в соединительнотканых прослойках подкожно-жировой клетчатки (рис. 2). Причем эластические волокна в подкожно-жировой клетчатке представлены единичными волокнами, эластические волокна по всей дерме распределены равномерно. Относительная площадь эластических волокон в дерме составила в среднем 14,52% (min – 8,8%, max – 18,6%). Относительная площадь эластических волокон в подкожно-жировой клетчатке составила в среднем 2,02% (min – 1,1%, max – 2,6%).

При исследовании гистологических стекол, окрашенных сириусом красным (Sirius Red), выявлено исходное процентное соотношение коллагеновых

волокон типов I и III (рис. 3). При исследовании данных гистологических стекол в поляризованном свете коллаген типа I подсвечивается красным спектром света, коллаген типа III – зеленым спектром.

Результаты спектрального исследования с подсчетом пикселей красного цвета (тип I) и пикселей зеленого цвета (тип III) отображены в таблице.

### Заключение

При исследовании было выявлено преобладание коллагена типа I в коже, а в подкожно-жировой клетчатке преобладал коллаген типа III в местах имплантирования нитей (Nano spring, Excellence Visage, Excellence Visage HA) спустя 12 месяцев после процедуры. ●

### Литература

1. Stuzin J.M., Rochrich R.J., Dayan E. The facial fat compartments revisited: clinical relevance to subcutaneous dissection and facial deflation in face lifting. *Plast. Reconstr. Surg.* 2019; 144 (5): 1070–1078.
2. Груздев Д.А., Кодяков А.А., Кобаладзе Н.К. Армирующие нити для омоложения кожи. *Метаморфозы.* 2015; 11: 25–29.
3. Прокудин С.В., Сабан И., Мантурова Н.Е., Газиулина О.Р. Анатомия нитевых подтяжек субментальной зоны и шеи. *Вестник эстетической медицины.* 2014; 1: 40–46.
4. Суламанидзе М.А., Суламанидзе Г.М., Суламанидзе К.М., Воздвиженский И.С. Малоинвазивная подтяжка нижней зоны лица и шеи методом Aptos Needle. *Пластическая хирургия и косметология.* 2012; 3: 383–393.
5. Груздев Д.А., Кодяков А.А., Федоров П.Г. Новый подход к классификации нитей, применяемых для омоложения кожи лица и шеи. *Вестник эстетической медицины.* 2014; 2: 8–13.
6. Шарова А.А. Осложнения после имплантации мезонитей. *Kosmetik International.* 2013; 4: 83–88.

### The Results of the Analysis of Histological Examination of the Material at the Site of Implantation of Threads in the Long-term Observation Period (Part 2)

D.N. Serov, PhD

Center for Medical Cosmetology "Estetika Group", Khimki

Contact person: Dmitry N. Serov, dserov@esthetica-group.ru

*Thread implantation is one of the most demanded procedures in aesthetic medicine. The therapeutic effect after the procedure is manifested in the shortest possible time and is persistent. Material and methods. In the work, a pathomorphological study of the material taken with the help of a biopsy in the places of implantation of threads and surrounding tissues (indentation 1 cm) (Nano spring, Excellence Visage, Excellence Visage HA) was carried out 12 months after the procedure. Paraffin sections 5–7 μm thick were made from ready-made paraffin blocks and stained with: hematoxylin – eosin; according to the Weigert – Van Gieson method; Sirius Red color. Using a microscope with a Sony digital photo attachment, with a resolution of 12 megapixels, five photographs were obtained from each histological preparation. A total of 2,906 photomicrographs were examined.*

**Results.** *In the study of these samples, the predominance of type I collagen was revealed both in the skin and subcutaneous fat at the sites of thread implantation within 12 months. It was found that they are also surrounded by single collagen fibers, but have a more pronounced cellular response. At the same time, the threads are surrounded by a significant number of leukocytes, macrophages, eosinophils, at a small distance from the thread (10–50 microns), there are areas with perifocal granulomatous inflammation.*

**Conclusion.** *These studies have shown that after implantation, trophic processes in tissues are triggered, collagen synthesis is stimulated.*

**Key words:** *implanted threads, histological examination, collagen fibers, elastic fibers, long-term results*



# Патогенез и лечение псориаза волосистой части головы – факты, гипотезы, перспективы

И.О. Смирнова, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, А.Р. Желонкин<sup>1</sup>, К.Д. Хажомия<sup>1</sup>,  
И.С. Владимирова, к.м.н.<sup>1,3</sup>, О.М. Медецкая<sup>1,2</sup>, О.Н. Смирнова, к.м.н.<sup>4</sup>,  
П.Д. Пташникова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Олеговна Смирнова, driosmirnova@yandex.ru

Для цитирования: Смирнова И.О., Желонкин А.Р., Хажомия К.Д. и др. Патогенез и лечение псориаза волосистой части головы – факты, гипотезы, перспективы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 56–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-56-62

*Волосистая часть головы (ВЧГ) является одной из часто встречающихся локализаций псориазических высыпаний более чем у 70% больных псориазом. Высыпания на ВЧГ характеризуются устойчивостью к терапии и значимо нарушают качество жизни пациентов. На сегодняшний день накоплен ряд данных, касающихся особенностей патогенеза псориаза ВЧГ, обсуждается связь заболевания с морфофункциональными особенностями кожи скальпа, изменениями микробиома ВЧГ, предлагаются подходы к терапии. В обзоре приведены сведения, полученные в ходе исследований в этом направлении, обсуждаются их значение для клинической практики и перспективы дальнейших исследований. Приведены данные о лечении псориаза ВЧГ с использованием средств адъювантной терапии.*

**Ключевые слова:** псориаз, волосистая часть головы, волосы в анагене, микробиом, лечение, дерматокосметика

Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы, которое является одним из наиболее распространенных дерматозов и поражает до 3% населения Земли [1]. Патогенез этого заболевания сложен и до конца не изучен. Считают, что при псориазе формируется сложная многоуровневая цитокиновая сеть, обеспечивающая инициацию и поддержание воспаления, а также формирование спектра коморбидностей. При этом ключевыми молекулами считают цитокины семейства интерлейкина (ИЛ) 17, а их основными клетками-мишенями – кератиноциты. Эффектами ИЛ-17 является индукция секреции кератиноцитами хемокинов, привлекающих нейтрофильные гранулоциты, Th17, Th22 и миелоидные дендритные клетки, а также целого спектра цитокинов, в том числе ИЛ-36 и ИЛ-17С, которые усиливают воспаление, ИЛ-20, с которым ассоциированы псориазiformные изменения эпидермиса [2].

Волосистая часть головы (ВЧГ) является часто встречающейся локализацией заболевания, она вовлекается в разной степени у 45–79% пациентов с псориазом [3]. Высыпания на ВЧГ могут быть первым и/или единственным симптомом дерматоза у 25% больных псориазом. Высыпания на коже скальпа часто сочетаются с вовлечением ушных раковин, заушной области, кожи лица и отличаются выраженной вариабельностью клинических проявлений по распространенности поражений, степени выраженности инфильтрации и шелушения, характера течения [4]. По некоторым данным, псориаз ВЧГ является предиктором псориазического артрита, риск вовлечения опорно-двигательного аппарата (HR, от англ. hazard ratio, или отношение рисков) у пациентов с поражением ВЧГ составляет 3,89 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 2,18–6,94) [5]. По мнению других авторов, такой связи между поражением ВЧГ и артритом при псо-

риазе нет, более того, не обнаруживается зависимость между тяжестью поражения кожи ВЧГ и артрита, а также эффективностью лечения псориаза [6]. В то же время большинство специалистов указывают на выраженную резистентность псориаза ВЧГ к лечению и низкую приверженность пациентов терапии [3, 7]. Это обусловлено рядом факторов, включая отсутствие видимого эффекта лечения, недостаток времени для нанесения препарата и физические сложности их использования на ВЧГ, распределение препаратов по волосам, площадь которых существенно превышает площадь кожи скальпа, косметическую неприемлемость форм для наружного применения [8]. Поэтому некоторые авторы считают псориаз ВЧГ с поражением 30% и более поверхности кожи ВЧГ наиболее резистентным к терапии по сравнению с бляшечным псориазом любой другой локализации [4, 9]. Несмотря на ограниченность процесса при изолированном псориазическом поражении ВЧГ, у пациентов значительно снижается качество жизни, заболевание влияет на социальную активность больных и может служить причиной тревожно-депрессивных расстройств [8].

Таким образом, псориаз ВЧГ представляет собой существенную медико-социальную проблему. На сегодняшний день накоплен ряд данных, касающихся особенностей патогенеза псориаза ВЧГ, обсуждается связь заболевания с морфофункциональными особенностями кожи скальпа, изменения микробиома ВЧГ, предлагаются подходы к терапии. В обзоре приведены сведения, полученные в ходе исследований в этом направлении, обсуждаются их значение для клинической практики и перспективы дальнейших исследований.

### **Псориаз ВЧГ – особенности патогенеза и новые гипотезы**

Обсуждая патогенез псориаза ВЧГ, необходимо учитывать морфофункциональные особенности кожи скальпа. Кожа ВЧГ человека имеет целый ряд особенностей по сравнению с кожей других участков тела, в том числе высокую плотность волос – от 200 до 600 на см<sup>2</sup>, с каждым из которых связано до пяти салальных желез, многочисленные, до 300 на см<sup>2</sup>, потовые железы, активную васкуляризацию и иннервацию [10]. Этими особенностями обусловлены функциональные характеристики кожи скальпа, например, пот способствует равномерному распределению кожного сала по коже ВЧГ, что обеспечивает ее эластичность и вносит вклад в защиту от потери воды, а в сочетании с высоким уровнем васкуляризации – терморегуляцию.

Предполагается, что морфофункциональные особенности кожи ВЧГ могут быть в числе факторов, которые определяют высокую частоту поражения кожи скальпа при псориазе [11]. Одной из самых значимых особенностей кожи этой зоны является высокая плотность волос, более 90% которых находятся в стадии анагена [12]. В 1988 г. R. Paus и соавт.

впервые предположили наличие связи между воспалением при псориазе и цитокиновой сетью, секретуемой волосами в фазе анагена, предложив гипотезу об общих механизмах «включения» воспаления и роста волос [13]. Наличие такой связи косвенно подтверждается рядом клинических фактов, например корреляцией между зоной роста волос и зоной псориазического поражения с формированием «псориазической короны» [14]. Кроме того, у пациентов с андрогенетической алопецией псориаз возникает преимущественно на участках ВЧГ, где сохранен рост волос [11], а у больных с гнездовой алопецией и псориазом выпадения волос – так называемый Ренбек-феномен [15]. Спустя два десятилетия эта концепция снова привлекла внимание исследователей, авторы предложили для описания такой связи гипотезу о наличии функциональной оси «волосной фолликул – псориаз» [16]. При этом предлагается рассмотреть две рабочие модели для описания общих сигнальных путей, которые дополняют друг друга. Согласно первой из них, эпителиоциты волосных фолликулов в терминальных стадиях анагена генерируют молекулярные сигналы, которые могут инициировать/поддерживать воспаление при псориазе. Вторая предполагает, что факторы, выступающие в качестве триггеров для псориаза (лекарства, травмы и т.д.), могут индуцировать и прогрессирование алопеций, и наоборот, агенты, подавляющие воспаление при псориазе, в ряде случаев могут стимулировать рост волос. Значимость и жизнеспособность данной гипотезы предстоит еще доказать, однако современные молекулярные исследования дают основания считать, что на ВЧГ воспаление при псориазе имеет целый ряд особенностей. Так, J. Ruano и соавт. в ходе сравнительного комплексного исследования (гистологического, иммуногистохимического, с количественной полимеразной цепной реакцией в реальном времени и оценкой экспрессии генов с помощью микрочипов) образцов кожи пациентов с псориазом кожи туловища, ВЧГ и без высыпаний продемонстрировали, что транскриптом кожи при псориазе ВЧГ отличается повышенной модуляцией нескольких наборов генов, особенно генов, индуцируемых интерфероном-гамма [17]. Результатом этих особенностей экспрессии генов является более значимая активация ключевого сигнального пути заболевания, включающего фактор некроза опухолей-альфа, ИЛ-17 и ИЛ-22. В то же время в высыпаниях на коже скальпа была в большей степени по сравнению с высыпаниями на гладкой коже снижена экспрессия генов, вовлеченных в дифференцировку кератиноцитов и регуляцию процессов, опосредованных дендритными клетками. Другие авторы также констатировали более активную секрецию в псориазических бляшках на коже скальпа хемокина CCL20, а также более высокое содержание в клетках антимикробного пептида липоколина-2 и его матричной РНК вследствие идентичности иммунных механизмов псориаза на разных участках кожного покрова [18].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что морфофункциональные особенности ВЧГ, ее иммунного барьера, цитокинового профиля могут оказывать влияние на частоту и характер поражения ВЧГ при псориазе. Спектр этих влияний и их эффекты на течение дерматоза, эффективность его терапии требуют уточнения. Дальнейшие исследования в этом направлении могут внести вклад и в разработку методов терапии заболевания.

### Псориаз ВЧГ и микробиом кожи – есть ли связь

Состав и вклад микробного сообщества (бактерий, вирусов и грибов), совокупности его метаболитов и генов в поддержание нормальной жизнедеятельности кожи и патогенез дерматозов активно изучаются в последние годы [19]. Тесное взаимодействие между микроорганизмами, эпителиальными и иммунными клетками кожи создает предпосылки для участия микробиоты в реализации иммунной и барьерной функций кожи [20, 21], противоопухолевой защиты [21] и защиты от патогенов. В исследованиях микробных сообществ кожи человека с помощью методов секвенирования установлено, что их состав прежде всего определяется морфофункциональными особенностями кожи различных частей тела [19]. При этом ВЧГ с характерной высокой плотностью сальных и потовых желез относится к так называемым себорейным зонам, а ее микробиота отличается доминированием липофильной флоры, в том числе *Propionibacterium species* и *Malassezia species* [10].

Роль микробиоты кожи в патогенезе псориаза в целом и псориаза ВЧГ в частности стала предметом изучения недавно. Тем не менее результаты первых исследований свидетельствуют о том, что микробиота кожи, пораженной псориазом, отличается от таковой на непораженных участках или у здоровых лиц [22]. Например, относительное и абсолютное число стрептококков выше [23]. Н.В. Chang и соавт., в свою очередь, обнаружили на коже у больных *Staphylococcus aureus*, который, по их мнению, приводит к поляризации Th17-клеток, ключевых участников патогенеза заболевания [24]. Кроме того, предполагается, что изменения в составе микробиоты могут стимулировать сигнальные пути, опосредованные ИЛ-1, и таким образом участвовать в поддержании воспаления [25].

Что касается участия микробиома в патогенезе псориаза ВЧГ, то данные, касающиеся этого аспекта, немногочисленны и зачастую противоречивы. Так, J.Y. Choi и соавт. [26] и L. Drago и соавт. [27] обнаружили преобладание при псориазе ВЧГ *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, Z. Gao и соавт. [23] и A. Fahlen и соавт. [28] – доминирование *Firmicutes*, а M. Assarsson и соавт. [29], напротив, отмечают сниженное содержание *Firmicutes*, особенно после курса узкополосной фототерапии. Расходятся и представления о разнообразии микробного сообщества у пациентов с поражением

ВЧГ при псориазе. Так, одни авторы обнаруживают прямую зависимость между тяжестью поражения ВЧГ и разнообразием микробиоты [23, 26], которое увеличивается при тяжелом течении заболевания. Другие, напротив, отмечают уменьшение разнообразия микроорганизмов при псориазе ВЧГ по сравнению с другими дерматозами аналогичной локализации [29]. Эти расхождения могут быть обусловлены различиями в методах отбора образцов, особенностями выборки популяции обследуемых, предшествующей терапией заболевания и указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Особенностью микробиоты при псориазе ВЧГ является сниженное содержание *Propionibacterium* [30], доминирующих в составе микробиоты кожи скальпа у здоровых лиц и играющих существенную роль в защите от патогенов посредством продукции короткоцепочечных жирных кислот и тиопептидов. На этом фоне отмечается увеличение числа условно-патогенной и патогенной флоры, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, участие в патогенезе псориаза которой обсуждается в последние годы [24, 26]. Эти микроорганизмы отличаются высокой вирулентностью и устойчивостью к антимикробным препаратам [31]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что численность колоний *Pseudomonas aeruginosa* коррелирует с тяжестью псориаза, снижаясь на фоне терапии [26, 29], и может быть одним из индукторов экспрессии антимикробного пептида  $\beta$ -дефенсина, экспрессия которого в коже и содержание в крови существенно повышены у больных псориазом [32]. В настоящее время активно обсуждается участие антимикробных пептидов в патогенезе псориаза [33] и предполагается, что  $\beta$ -дефенсин играет важную роль в поддержании активности Th17/22, ключевых участников патогенеза псориаза [34]. Стоит отметить, что салициловая кислота, часто используемая для наружной терапии псориаза в виде мазей или в составе шампуня [35], не только оказывает кератолитическое действие, но и благотворно влияет на микробиоту кожи, в том числе подавляя рост *Pseudomonas aeruginosa* [36].

Таким образом, в ходе первых исследований особенностей микробиома кожи ВЧГ у больных псориазом получены противоречивые результаты. Тем не менее представляется, что разнообразие микроорганизмов при псориазе ВЧГ изменяется, формируется дисбаланс микробного сообщества с уменьшением представителей нормальной флоры, что может вносить вклад в патогенез заболевания. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят не только получить новые данные о механизмах развития псориаза ВЧГ или расширить представления о лечебных эффектах, традиционно используемых для лечения дерматоза средств, но и создадут предпосылки для разработки новых, в том числе направленных на коррекцию микробиоты кожи.



### Наружная терапия псориаза ВЧГ – спектр и особенности эффектов (по [38, 39] с модификациями)

Группа препаратов	Активные ингредиенты	Комментарии
Кератолитические средства	Мочевина, салициловая кислота, альфагидроксикислоты, молочная кислота	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препараты первого выбора в качестве терапии сопровождения</li> <li>■ Кератолитические и противовоспалительные эффекты</li> <li>■ Повышают биодоступность медикаментозных средств для наружного применения</li> <li>■ Повышают приверженность к лечению, удовлетворенность лечением</li> </ul>
Растительные экстракты	<i>Mahonia aquifolium</i> , <i>Vaphicacanthus cusia</i> , <i>Centella asiatica</i> , <i>Mangifera indica</i> L, <i>Salix</i> spp., <i>Curcuma longa</i> и др., а также их комбинации	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ В составе терапии сопровождения</li> <li>■ Активные молекулы с противовоспалительными, антиоксидантными и другими эффектами</li> <li>■ Повышение эффекта медикаментозных препаратов</li> <li>■ Повышение комплаенса и приверженности лечению</li> </ul>
Медикаментозные препараты для наружного применения	Топические кортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Применяются широко, особенно у пациентов с косметически значимой локализацией высыпаний</li> <li>■ Используются в виде монотерапии и в комбинации с другими средствами</li> <li>■ Риск атрофии кожи и других нежелательных явлений</li> <li>■ Рандомизированных контролируемых исследований мало, они отличаются гетерогенностью</li> </ul>
	Топические ингибиторы кальциневрина	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Применяются широко, но off-label</li> <li>■ Стероид-сберегающий эффект</li> <li>■ Нежелательные явления в виде раздражения и активации пиококковой флоры</li> <li>■ Рандомизированных контролируемых исследований мало, они отличаются гетерогенностью</li> </ul>
	Топический кальципотриол	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Применяются широко</li> <li>■ В виде монотерапии и в составе комбинированной терапии препараты первой линии прим бляшечном псориазе кожи и ВЧГ</li> <li>■ Высокий профиль безопасности</li> <li>■ Доказанная эффективность при псориазе ВЧГ</li> </ul>

### Псориаз ВЧГ – направления терапии

Лечение псориаза ВЧГ представляет сложности и требует комплексного подхода с использованием наружной терапии, в том числе дерматокосметики, а при необходимости – системного лечения [3, 4, 7, 9, 37]. Препаратами выбора при ограниченном псориазе ВЧГ являются препараты кальципотриола, в том числе в формах, содержащих фиксированную комбинацию кальципотриола и бетаметазона (таблица) [38]. Эти средства рекомендуются как на этапе достижения контроля над заболеванием, так и на этапе поддерживающей терапии с меньшей кратностью применения.

При неэффективности наружной терапии рассматривается вопрос о назначении метотрексата или генно-инженерных биологических препаратов. Среди последних наибольшую эффективность при псориазе ВЧГ демонстрируют бродалумаб, секукинумаб и иксекизумаб [40]. Причем особенностью эффектов бродалумаба и иксекизумаба является быстрое (в течение двух недель) развитие ответа. Гуселькумаб превосходил по эффективности адалимумаб, а иксекизумаб – этанерцепт. Для апремиласта показана долгосрочная эффективность. Помимо разрешения высыпаний лечение с применением данной группы

препаратов сопровождается улучшением качества жизни больных.

Все виды медикаментозного лечения псориаза ВЧГ рекомендуют проводить в комплексе с терапией сопровождения, в том числе в виде шампуней [41]. Применение шампуней, содержащих традиционно используемые в дерматологии кератолитические средства [39], сопровождается более значимым клиническим улучшением – уменьшением выраженности шелушения, эритемы, а также повышением качества жизни больных [41].

В ходе недавно проведенного одноцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого основной исследования эффективности шампуня, содержащего 2%-ную салициловую кислоту, 5%-ную мочевину и 1%-ный глицерин (DERCOS PSolution, Vichy Laboratoires, France), продемонстрировано, что на фоне его применения на протяжении 30 дней происходят значимые изменения индекса тяжести псориаза ВЧГ – PSSI (на 69% по сравнению с исходным уровнем,  $p < 0,001$ ) и IGA (с  $2,5 \pm 0,5$  до  $1,4 \pm 1,3$ ;  $p < 0,001$ ) [42]. Кроме того, у пациентов отмечена положительная динамика субъективных симптомов, связанных с псориазом ВЧГ. Показатели раздражения снизились на 33,8% ( $p < 0,001$ ) к 30-му дню применения шампуня DERCOS PSolution

(Vichy Laboratoires, France). Более 90,9% участников, использовавших шампунь DERCOS PSOLution (Vichy Laboratoires, France), были удовлетворены лечением. Более того, все испытуемые, применявшие активный шампунь, заявили о своем желании продолжить его использование. Авторы публикации считают, что шампунь DERCOS PSOLution (Vichy Laboratoires, France) может быть рекомендован пациентам в качестве средства поддерживающей терапии для профилактики обострения после успешного медикаментозного лечения и может широко использоваться для лечения легких форм псориаза ВЧГ. Хорошая переносимость шампуня DERCOS PSOLution (Vichy Laboratoires, France) вносит вклад в улучшение приверженности терапии сопровождения и способствует продлению ремиссии [42].

Таким образом, комплексный подход к лечению псориаза ВЧГ с использованием по показаниям средств для наружной или системной терапии, а также терапии сопровождения приводит к выраженному эффекту. В перспективе представляется важным оценить эффекты используемых препаратов, в том числе средств дерматокосметики, на состав микробиоты кожи ВЧГ, рост волос и секрецию волосными фолликулами цитокинов. Полученные данные расширят знания об эффектах традиционно используемых в дерматологии средств для лечения заболевания, а также создадут предпосылки для их комбинированного и/или персонифицированного применения. ●

## Литература

1. Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N.W.N. Psoriasis. *Lancet*. 2021; 397 (10281): 1301–1315.
2. Ghoreschi K., Balato A., Enerbäck C., Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021; 397 (10275): 754–766.
3. Круглова Л.С., Жукова О.В. Псориаз волосистой части головы: современные методы терапии и возможность длительного контроля над заболеванием. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 12 (1): 86–93.
4. Ortonne J., Chimenti S., Luger T., et al. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23 (12): 1435–1444.
5. Wilson F.C., Icen M., Crowson C.S., et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009; 61 (2): 233–229.
6. Vlam K., Mallbris L., Szumski A., Jones H. Limited association between scalp psoriasis and psoriatic arthritis severity and treatment response. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35 (1): 141–144.
7. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Рациональная наружная терапия псориаза волосистой части головы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013; 89 (4): 91–94.
8. Svendsen M.T., Feldman S.R., Möller S., et al. Long-term improvement of psoriasis patients' adherence to topical drugs: testing a patient-supporting intervention delivered by healthcare professionals. *Trials*. 2021; 22 (1): 742.
9. Van de Kerkhof P.C., de Hoop D., de Korte J., Kuipers M.V. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology*. 1998; 197 (4): 326–334. Erratum in: *Dermatology*. 1999; 198 (2): 222.
10. Rukwied R. Physiologie der Kopfhaut (Physiology of the scalp). *Hautarzt*. 2017; 68 (6): 431–436.
11. Wassef C., Lombardi A., Rao B.K. Presence of psoriasis in areas of balding in patients with both androgenic alopecia and scalp psoriasis. *Psoriasis Forum*. 2012; 18a (4): 214–216.
12. Горячкина В.Л., Иванова М.Ю., Цомарюва Д.А. и др. Физиология волосных фолликулов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18 (3): 51–54.
13. Paus R., Link R.E. The psoriatic epidermal lesion and anagen hair growth may share the same "switch-on" mechanism. *Yale J. Biol. Med.* 1988; 61 (5): 467–476.
14. Sawan S., Descamps V. Scalp psoriasis: a paradigm of "switch-on" mechanism to anagen hair growth? *Arch. Dermatol.* 2008; 144 (8): 1064–1066.
15. Ovcharenko Y., Serbina I., Zlotogorski A., Ramot Y. Renbök phenomenon in an alopecia areata patient with psoriasis. *Int. J. Trichology*. 2013; 5 (4): 194–195.
16. Suzuki T., Ito T., Gilhar A., et al. The hair follicle-psoriasis axis: shared regulatory mechanisms and therapeutic targets. *Exp. Dermatol.* 2022; 31 (3): 266–279.
17. Ruano J., Suárez-Fariñas M., Shemer A., et al. Molecular and cellular profiling of scalp psoriasis reveals differences and similarities compared to skin psoriasis. *PLoS One*. 2016; 11 (2): e0148450.
18. Gáspár K., Jenei A., Khasawneh A., et al. Comparison of immune and barrier characteristics in scalp and skin psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100 (14): adv00203.
19. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16 (3): 143–155.
20. Boxberger M., Cenizo V., Cassir N., La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome*. 2021; 9 (1): 125.
21. Nakatsuji T., Cheng J.Y., Gallo R.L. Mechanisms for control of skin immune function by the microbiome. *Curr. Opin. Immunol.* 2021; 72: 324–330.
22. Alekseyenko A.V., Perez-Perez G.I., De Souza A., et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013; 1: 31.



# DERCOS

VICHY

## PSOLution

КЕРАТОРЕГУЛИРУЮЩИЙ ШАМПУНЬ  
ДЛЯ КОЖИ ГОЛОВЫ, СКЛОННОЙ  
К ПСОРИАЗУ

ПОКАЗАНО ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ ИЛИ В СОЧЕТАНИИ  
С ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ

- Бережно очищает кожу головы
- Предотвращает зуд и раздражение кожи, вызываемые применением топических средств

ФОРМУЛА, РАЗРАБОТАННАЯ СПЕЦИАЛЬНО  
ДЛЯ УХОДА ЗА КОЖЕЙ ГОЛОВЫ ПРИ ПСОРИАЗЕ



2% САЛИЦИЛОВОЙ  
КИСЛОТЫ



5% МОЧЕВИНЫ

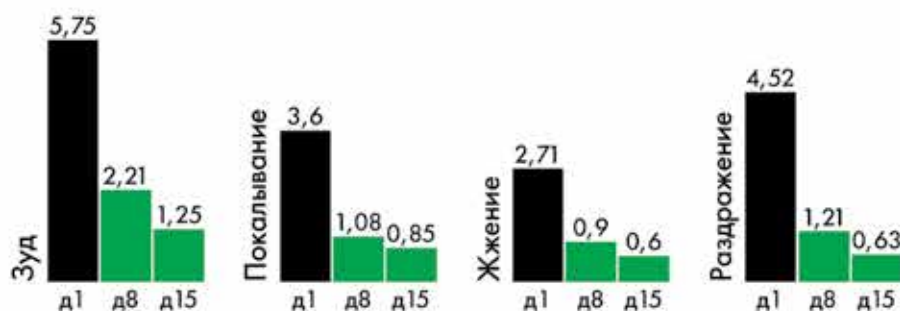


1% ГЛИЦЕРИНА

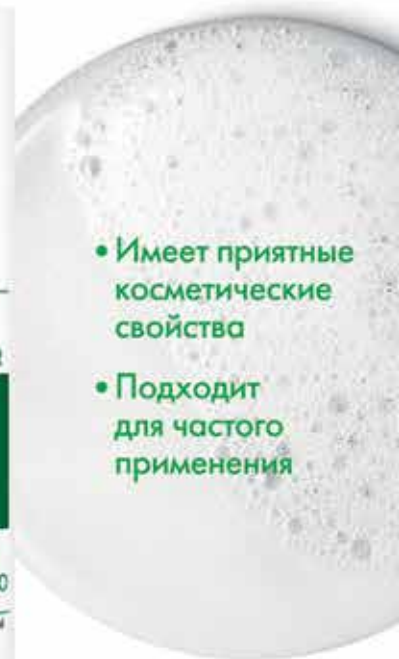
Кератолитическое действие

Увлажняющее действие

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАННАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ В КОМБИНИРОВАННОЙ  
ТЕРАПИИ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ



Протокол: 52 человека с легкой и средней степенью псориаза кожи ВЧГ, использование Dercos PSOLution в комбинированной терапии с медикаментозным препаратом, содержащим бетаметазон и кальципотриол, ежедневно в течение 4 недель.



- Имеет приятные косметические свойства
- Подходит для частого применения

23. Gao Z., Tseng C.H., Strober B.E., et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One*. 2008; 3: e2719.
24. Chang H.W., Yan D., Singh R., et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome*. 2018; 6: 154.
25. Sims J.E., Smith D.E. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 89–102.
26. Choi J.Y., Kim H., Koo H.Y., et al. Severe scalp psoriasis microbiome has increased biodiversity and relative abundance of *Pseudomonas* compared to mild scalp psoriasis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (23): 7133.
27. Drago L., De Grandi R., Altomare G., et al. Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis. *Clin. Mol. Allergy*. 2016; 14: 2.
28. Fahlen A., Engstrand L., Baker B.S., et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch. Derm. Res.* 2012; 304: 15–22.
29. Assarsson M., Duvetorp A., Dienus O., et al. Significant changes in the skin microbiome in patients with chronic plaque psoriasis after treatment with narrowband ultraviolet B. *Acta Derm. Venereol.* 2018; 98: 428–436.
30. Kayıran M.A., Sahin E., Koçoğlu E., et al. Is cutaneous microbiota a player in disease pathogenesis? Comparison of cutaneous microbiota in psoriasis and seborrheic dermatitis with scalp involvement. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2022; 88 (6): 738–748.
31. Gellatly S.L., Hancock R.E. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog. Dis.* 2013; 67: 159–173.
32. Hollox E.J., Huffmeier U., Zeeuwen P.L.J.M., et al. Psoriasis is associated with increased  $\beta$ -defensin genomic copy number. *Nat. Genet.* 2008; 40: 23–25.
33. Смирнова И.О. Адьювантная терапия псориаза. Под прицелом антимикробные пептиды. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (39): 12–14.
34. Furue K., Ito T., Tsuji G., et al. The CCL20 and CCR6 axis in psoriasis. *Scand. J. Immunol.* 2020; 91: e12846.
35. Torsekar R., Gautam M.M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol. Online J.* 2017; 8 (4): 235–245.
36. Ma C., Wang W., Kong D., et al. A novel all-organic microcapsule with excellent long-term antibacterial and anti-corrosion performances. *J. Colloid Interface Sci.* 2023; 634: 553–562.
37. Bakshi H., Nagpal M., Singh M., et al. Treatment of psoriasis: a comprehensive review of entire therapies. *Curr. Drug Saf.* 2020; 15 (2): 82–104.
38. Maul J.T., Anzengruber F, Conrad C., et al. Topical treatment of psoriasis vulgaris: the swiss treatment pathway. *Dermatology*. 2021; 237 (2): 166–178.
39. Chiricozzi A., Pimpinelli N., Ricceri F., et al. Treatment of psoriasis with topical agents: recommendations from a Tuscany Consensus. *Dermatol. Ther.* 2017; 30 (6).
40. Alsenaid A., Ezmerli M., Srour J., et al. Biologics and small molecules in patients with scalp psoriasis: a systematic review. *J. Dermatolog. Treat.* 2022; 33 (1): 473–482.
41. Seité S., Paries J., Reygagne P., et al. A lipohydroxyacid-containing shampoo improves scalp condition and quality of life in patients with seborrheic dermatitis and light-to-moderate scalp psoriasis. *J. Cosmet. Dermatol.* 2009; 8 (2): 108–113.
42. Massiot P., Pinto P.C., Leclerc-Mercier S., et al. Clinical benefit and tolerance profile of a keratolytic and hydrating shampoo in subjects with mild to moderate psoriasis. Results from a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2023; 22 (7): 2050–2053.

### Pathogenesis and Treatment of Scalp Psoriasis – Facts, Hypotheses, Prospects

I.O. Smirnova, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, A.R. Zhelonkin<sup>1</sup>, K.D. Khazhomiya<sup>1</sup>, I.S. Vladimirova, PhD<sup>1,3</sup>, O.M. Medetskaya<sup>1,2</sup>, O.N. Smirnova, PhD<sup>4</sup>, P.D. Ptashnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University

<sup>2</sup> City Dermatovenerological Dispensary, St. Petersburg

<sup>3</sup> KVD № 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, St. Petersburg

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Contact person: Irina O. Smirnova, driosmirnova@yandex.ru

*The scalp is one of the favorite localizations for psoriasis and affects more than 70% of patients. Scalp rashes are resistant to therapy and significantly interfere with patients' quality of life. To date, a number of data have been accumulated concerning the peculiarities of the pathogenesis of HFG psoriasis, the relationship of the disease with the morphofunctional features of the scalp skin, changes in the HFG microbiome, and therapy approaches have been suggested. The review presents findings from research in this area, discusses their role for clinical practice and the prospects for further research. Data on the treatment of HFG psoriasis with the use of adjuvant therapy are also presented.*

**Key words:** psoriasis, scalp, hair in anagen, microbiome, treatment, dermatocosmetics



# ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

III КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

30–31 октября 2023 года



## Уважаемые коллеги!

30-31 октября 2023 года впервые в очном формате состоится  
**III Ежегодная конференция по инфекционным болезням «ПОКРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»**,  
которая пройдет под эгидой  
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.ПОКРОВСКОГО

### Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
- ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова»
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

### Научная программа

- COVID-19: уроки пандемии
- Бремя бактериальных инфекций и проблема антибиотикорезистентности
- Острые и хронические вирусные инфекции в общей врачебной практике
- Природно-очаговые и особо опасные инфекции
- Нейроинфекции и их исходы
- Паразитарные болезни
- Проблемы коморбидности в практике инфекциониста
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Междисциплинарные подходы к реабилитации инфекционных больных
- Актуальные вопросы противовирусной и антибактериальной терапии инфекционных болезней
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней

Для участия в научной программе конференции необходимо **до 1 сентября 2023 года** направить заявку в оргкомитет на сайте [www.vip.congress-infection.ru](http://www.vip.congress-infection.ru)

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе конференции

### Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ

С **1 сентября 2023 года** также будет открыта электронная регистрация на сайте [www.vip.congress-infection.ru](http://www.vip.congress-infection.ru) для дистанционного участия в работе конференции

### Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA на сайте [www.vip.congress-infection.ru](http://www.vip.congress-infection.ru). Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт [www.vip.congress-infection.ru](http://www.vip.congress-infection.ru) не позднее **10 сентября 2023 года** (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются

### Выставка

В рамках работы конференции пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

[www.vip.congress-infection.ru](http://www.vip.congress-infection.ru)

## Дополнительная информация

### Регистрация и подача тезисов

E-mail: [infection@mm-agency.ru](mailto:infection@mm-agency.ru); телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

### Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович

E-mail: [zsv@mm-agency.ru](mailto:zsv@mm-agency.ru); телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна

E-mail: [mtv@mm-agency.ru](mailto:mtv@mm-agency.ru); телефон: +7 (495) 517-70-55

Усенко Денис Валериевич

E-mail: [congress-infection@pcr.ru](mailto:congress-infection@pcr.ru); телефон: +7 (925) 518-47-91

Реклама



Технический организатор



[www.med-congress.ru](http://www.med-congress.ru)



ФБУН Центральный НИИ  
Эпидемиологии  
Роспотребнадзора

Генеральный  
информационный спонсор



[www.phdynasty.ru](http://www.phdynasty.ru)



<sup>1</sup> Пензенский областной  
клинический центр  
специализированных  
видов медицинской  
помощи

<sup>2</sup> Пензенский  
государственный  
университет

<sup>3</sup> Центральный  
научно-  
исследовательский  
институт  
эпидемиологии, Москва

<sup>4</sup> Пензенская  
районная больница

# Особенности выбора генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза

С.Б. Рыбалкин, к.м.н.<sup>1,2</sup>, А.В. Агейкин, к.м.н.<sup>2,3</sup>, К.А. Агейкина<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Сергей Борисович Рыбалкин, svmp@penzadom.ru

Для цитирования: Рыбалкин С.Б., Агейкин А.В., Агейкина К.А. Особенности выбора генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 64–68.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-64-68

*Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) на сегодняшний день признаются наиболее перспективными средствами в лечении различных форм псориаза, главной целью которого является достижение стойкой ремиссии. Однако выбор терапии системными таргетными препаратами в практической дерматовенерологии происходит эмпирическим путем на основе особенностей течения заболевания, личного клинического опыта врача, предшествующей когда-либо эффективной/неэффективной терапии, а также доступности медикаментов. Такой подход не позволяет однозначно добиться доказательного улучшения состояния пациента. Таким образом, выбор различных системных препаратов не всегда может определяться только оценкой степени тяжести и сопутствующей патологией, что актуализирует поиск новых методологических подходов к выбору биологической терапии. В представленном научном обзоре приведены современные данные клинических исследований по применению различных видов ГИБП.*

**Ключевые слова:** генно-инженерные биологические препараты, псориаз, эффективность терапии

## Введение

На сегодняшний день существуют разнообразные варианты трактовки определения псориаза. Говоря о псориазе как собирательном понятии, можно сказать, что он представляет собой часто встречающееся хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи. Данные систематического обзора демонстрируют распространенность псориаза в общей популяции 1,92% в странах Западной Европы, 1,83% – в странах Центральной Европы и 1,50% – в Северной Америке [1]. В Российской Федерации зарегистрировано более 360 тыс. пациентов с псориазом. Последние несколько лет распространенность данного заболевания продолжает неуклонно расти. К 2019 г. этот показатель достиг 247,2 на 100 тыс. населения, однако реальные цифры свидетельствуют о том, что этот показатель несколько занижен [2, 3].

Наряду с этим псориаз по сути является хроническим воспалительным иммуноопосредованным заболеванием, характеризующимся повышенной скоростью деления кератиноцитов и нарушением их дифференцировки [4].

Известно, что в развитии данного дерматоза важную роль играют нарушения функций различных систем организма, а также генетическая предрасположенность. Факторами риска могут выступать психоэмоциональные воздействия, инфекции, алкоголизм, прием некоторых

лекарственных препаратов. Также имеется информация о 10 генах (PSORS), наличие которых предрасполагает к развитию данного заболевания и усугубляет его течение [5]. Увеличение распространенности псориаза характеризуется повышением частоты случаев торпидных форм, резистентных к традиционной терапии, а также увеличением доли тяжелого псориаза, приводящего к значительному снижению качества жизни и ассоциации с коморбидной патологией [6].

## Изучение истории развития учения о патогенезе псориаза

В данное время активно изучается взаимосвязь системного воспаления при псориазе и коморбидности. В начале 80-х гг. прошлого столетия псориаз рассматривали лишь как дерматоз, характеризующийся избыточной пролиферацией кератиноцитов [7].

В последующем было доказано влияние иммуносупрессии на динамику псориаза, что позволило рассматривать данное заболевание как системное иммуноопосредованное. В дальнейшем была открыта ключевая роль Th17-лимфоцитов, интерлейкин (ИЛ) 23 – сигнального пути и ИЛ-17А в патогенезе псориаза и псориагического артрита, что обусловило возникновение воспалительного процесса, управляемого цитокинами [8]. Так, современная модель псориаза учитывает генетическую составляющую



щую, которая при воздействии триггерных факторов реализуется типичными кожными проявлениями, при этом возможны наличие различных генотипических вариантов псориаза и ассоциация с коморбидной патологией. При псориазе отмечается активация генов, кодирующих рецептор ИЛ-23 (ИЛ-23R), ИЛ-12 (ИЛ-12R), кластер генов ИЛ-4 – ИЛ-13, белок 313 (*ZNF313*), *CDKAL1*, *PTPN22*, *TNFAIP3* и *ERAP1* [9].

В спектре механизмов иммунопатогенеза заболевания особого внимания заслуживает патологическая активация Th17-типа иммунного ответа, связанная с дисбалансом синтеза цитокинов, формирующих ось ИЛ-23/ИЛ-17 [10–12].

ИЛ-23 относится к семейству ИЛ-12-цитокинов, включающему (наряду с ИЛ-12 и ИЛ-23) ИЛ-27, ИЛ-35 и ИЛ-39, и играет ключевую роль в дифференцировке и пролиферации Th17-клеток. Несмотря на принадлежность к одному семейству цитокинов, ИЛ-12 и ИЛ-23 играют различную роль в регуляции иммунного ответа. ИЛ-12 стимулирует поляризацию антиген-активированных наивных CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-клеток и покоящихся Т-клеток памяти в направлении Th1-иммунного ответа, характеризующегося синтезом интерферона (ИФН)  $\gamma$ , а ИЛ-23 индуцирует и поддерживает Th17-тип иммунного ответа. Имеется предположение, что ось ИЛ-17/ИЛ-23 принадлежит более важная роль в развитии аутоиммунной патологии, чем ось ИЛ-12/ИФН- $\gamma$  [13, 14].

Семейство ИЛ-17 – это маркерные цитокины, отражающие активацию оси ИЛ-23/ИЛ-17. К ним относятся шесть цитокинов: ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е (ИЛ-25) и ИЛ-17F [15, 16].

Наиболее мощной провоспалительной активностью обладает ИЛ-17А, а также ИЛ-17Е, ИЛ-17В, ИЛ-17С и ИЛ-17D также классифицируются как провоспалительные цитокины, а ИЛ-17Е (еще известный как ИЛ-25), напротив, участвует в генерации Th2-клеток и ингибирует активацию Th17-клеток [17, 18].

### Особенности клинической картины псориаза

Различные клинические формы распространения псориаза охватывают большую часть мирового населения, что подтверждается официальной статистикой. Псориазом во всем мире страдает более 125 млн человек [19–21]. Бляшечный псориаз является наиболее распространенной его клинической формой. Для нее характерно наличие резко ограниченных эритематозных бляшек с серебристо-белым мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Частота встречаемости данной формы псориаза составляет около 90% случаев [22].

Для оценки степени тяжести и выраженности клинических проявлений псориаза чаще всего применяют валидированные индексы BSA (Body Surface Area) и PASI (Psoriasis Area Severity Index), значение которых также позволяет оценить эффект от проводимой терапии [23]. Проявления псориаза могут в значительной мере варьировать по морфологии и степени тяжести, при этом легкие формы заболевания могут ограничиваться несколькими локальными повреждениями на коже пациента, а тяжелые (около 30% случаев) сопровождаются поражением значительной части поверхности тела. Встречают-

ся также тяжелые, резистентные к терапии, атипичные формы заболевания, значимо влияющие на качество жизни пациентов (пустулезная и экссудативная формы, псориатическая эритродермия и др.), что в ряде случаев приводит к инвалидизации больного (около 1% пациентов с псориазом) [24–26].

В зависимости от клинической картины и расположения пустул можно выделить генерализованные и локализованные варианты пустулезного псориаза [27, 28].

Иммуноопосредованные воспалительные реакции, связанные с псориазом, не ограничены только кожей и часто сопровождаются поражением суставов (псориатический артрит (ПсА)), которое встречается почти у 40% больных с псориазом поражением кожи [29]. Данные состояния обуславливают растущее число сопутствующих коморбидных состояний, включая кардиоваскулярные заболевания, инсульт, метаболический синдром, хронические заболевания почек, заболевания органов ЖКТ, аффективные расстройства и злокачественные новообразования [30].

Среди клинических маркеров артрита особая роль отведена поражению ногтей пластин – псориатической ониходистрофии, которая наблюдается у 40–68% пациентов с бляшечной формой псориаза и у 50–80% больных ПсА [31].

Данные проведенных исследований указывают на то, что поражение ногтей при ПсА является предиктором развития не только периферического артрита, но и аксиального поражения. Эти результаты сопоставимы с данными регистра CORRONA, в котором отмечено, что у пациентов, имевших аксиальное поражение, выявлено более тяжелое поражение ногтей пластин. Согласно данным Общероссийского регистра больных ПсА, пациентам с псориазом ногтей чаще, чем в группе больных без ониходистрофии, был установлен диагноз «псориатический спондилит» [32, 33].

### Особенности терапии псориаза

На сегодняшний день ни один из предлагаемых методов терапии не позволяет достичь полного излечения больных псориазом.

Кроме этого, в зависимости от формы поражения (с преимущественно кожным и/или суставным синдромом) бывает сложно определиться с конкретным препаратом для терапии. Действие наружных, а тем более системных препаратов трудно прогнозировать. Лекарственные препараты одной фармакотерапевтической группы могут вызывать разрешение клинической симптоматики у одних пациентов и быть неэффективными у других [34]. В настоящее время нет единой тактики оптимального лечения пациента. Выбор терапии системными таргетными препаратами происходит эмпирическим путем на основе личного опыта врача, предшествующей когда-либо эффективной/неэффективной терапии, а также доступности медикаментов. Такой подход не позволяет добиться доказательного улучшения состояния пациента. Отсутствие эффекта от терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) наблюдалось при лечении этанерцептом в 22–28%, адалимумабом – в 10–20%, инфликсимабом – в 14–20%, устекинумабом – в 3–7% случаев. Таким образом, выбор различ-

ных системных препаратов не всегда может определяться только оценкой тяжести высыпаний и сопутствующей патологией, что актуализирует поиск новых методологических подходов к выбору биологической терапии [35].

Результаты клинических исследований показывают, что лечение больных псориазом ГИБП не позволяет добиться полного и стойкого разрешения высыпаний у всех пациентов. Это сказывается на снижении качества жизни таких больных, что дает толчок к разработке новых подходов к таргетной терапии. Данные исследования позволят доказательно осуществлять выбор препарата, основанного на клинико-морфологических особенностях организма [36, 37].

С появлением новых классов ГИБП сформировалась концепция «лечения до достижения цели», в соответствии с которой отмечается важность достижения чистой или почти чистой кожи как цели терапии псориаза, так как исследования показали, что достижение чистой или почти чистой кожи (PASI 90, 100) коррелирует с более высокими показателями качества жизни. Концепция сводится к длительному назначению высокоэффективных и безопасных средств (методов) терапии, имеющих высокий уровень доказательности в медицине (А, В) [38].

Среди всех ГИБП наиболее изучен гуселькумаб. Кроме этого, он является первым препаратом для лечения псориаза средней и тяжелой степени, который имеет направленное действие на субъединицу p19 ИЛ-23 и является первым препаратом этого класса, разрешенным к применению при ПсА. При лечении гуселькумабом эффективность терапии у пациентов с псориазом ассоциировалась со снижением концентрации ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ИЛ-21, в то время как обострение после отмены терапии – с увеличением концентрации этих цитокинов [39]. Исследования VOYAGE у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени [40, 41] выявили, что гуселькумаб обладает большей эффективностью при сходных нежелательных явлениях при дозировке 100 мг каждые восемь недель по сравнению с адалимумабом. В объединенных исследованиях VOYAGE 1 и VOYAGE 2 была продемонстрирована одинаковая эффективность лечения легких пациентов гуселькумабом и адалимумабом. В двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы NAVIGATE оценивали эффективность гуселькумаба у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени, которые адекватно не ответили на терапию устекинумабом (ингибитором ИЛ-12/23). К 16-й неделе терапии по результатам исследования гуселькумаб был более эффективным [42].

В исследовании ECLIPSE у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени долгосрочная эффективность лечения гуселькумабом была выше, чем секукинумабом [43].

В рандомизированном двойном слепом исследовании фазы IV IXORA-R иксекизумаб, ингибитор ИЛ-17, сравнивали с гуселькумабом у пациентов со средним и тяжелым псориазом, в результате чего было доказано, что иксекизумаб более эффективен, чем гуселькумаб, на первой неделе лечения, а к 24-й неделе эффективность лечения имела схожие показатели [44].

При сравнении различных ГИБП необходимо учитывать безопасность их применения. Среди нежелательных яв-

лений в фазу I можно выделить зуд, фолликулит, назофарингит и эритему в месте инъекции [45]. Исследования фазы II позволили выявить возникающие инфекционные процессы и сердечно-сосудистые осложнения [46]. Данные побочные эффекты сохраняются к началу фазы III.

Исследования фазы III препаратов гуселькумаб, адалимумаб, секукинумаб, иксекизумаб выявили также сопоставимую частоту вышеуказанных побочных эффектов [40, 41]. В клинической практике одним из основных показателей эффективности применения ГИБП является «выживаемость» терапии. Применение гуселькумаба обеспечивает длительный и стойкий эффект. Так, достижение PASI 90 и PASI 100 на первом, втором, третьем и четвертом годах терапии составляет 80,6; 83,3; 84,0; 84,3 и 49,7; 51,8; 51,8; 57,1% соответственно [47].

В отношении других препаратов тоже был проведен ряд исследований. В сентябре 2020 г. препарат нетакимаб был одобрен Минздравом России для лечения бляшечного псориаза и активного псориазического артрита у взрослых пациентов. Исследования рисанкизумаба фазы III при псориазе, болезни Крона и псориазическом артрите продолжаются [48]. Рисанкизумаб показан для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, а также в качестве монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами для лечения активного ПсА у взрослых пациентов [49]. Опубликован ряд работ, доказывающих высокую эффективность нетакимаба в отношении псориазической ониходистрофии на примере серии клинических случаев [50]. В Японии для терапии генерализованного пустулезного псориаза у взрослых пациентов одобрены секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб и бродалумаб [51].

## Заключение

Современные тенденции назначения препаратов диктуют требования по внедрению в клиническую практику доказательной медицины. Назначение ГИБП у пациентов с конкретным кожным и/или суставным синдромами должно базироваться на значительной выборке пациентов с определенной нозологией и формой тяжести заболевания. Имеющиеся на сегодняшний день исследования демонстрируют лишь эффективность применения каждого из препаратов с целью улучшения их коммерческих свойств на рынке относительно друг друга. Следовательно, дальнейшие исследования должны быть направлены на углубление работы врача-дерматовенеролога с целью стойкого клинического улучшения состояния здоровья конкретной нозологии и формы тяжести. Препаратом выбора у конкретного пациента должен являться тот, который способен оказывать действие на максимальное число клинических доменов с учетом предпочтений доктора, предыдущей/сопутствующей терапии, а также долгосрочной перспективы на улучшение качества жизни и выживаемость. По причине сходства побочных эффектов различных ГИБП в отношении каждого из них должна быть определена длительность терапии, при которой появилась возможность минимизировать побочные эффекты и добиться стойкой эффективности проводимой терапии. ●

*Работа выполнена без спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Parisi R., Iskandar I.Y.K., Kontopantelis E., et al. Global psoriasis atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020; 369: m1590.
2. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза среди населения старшего трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020; 96 (5): 7–18.
3. Разнатовский К.И., Древалъ Р.О., Жукова О.В. и др. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с псориазом в Российской Федерации. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021; 20 (3): 8–16.
4. Хайрутдинов В.Р., Жуков А.С., Пономарев И.А. и др. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели в формировании риска развития псориаза. *Вестник дерматологии*. 2009; 4: 4–9.
5. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. М.: МДФ, 2014.
6. Донцова Е.В., Олисова О.Ю., Круглова Л.С. Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности. *Медицинский алфавит. Дерматология*. 2019; 7 (382): 34–39.
7. 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.
8. Johnson-Huang L.M., Lowes M.A., Krueger J.G. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis. Model Mech.* 2012; 5: 423–433.
9. Carrascosa J.M. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104: 471–479.
10. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14 (9): 585–600.
11. Li H., Tsokos G.C. IL-23/IL-17 axis in inflammatory rheumatic diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021; 60 (1): 31–45.
12. Schinocca C., Rizzo C., Fasano S., et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview. *Front. Immunol.* 2021; 12: 637829.
13. Najm A., McInnes I.B. IL-23 orchestrating immune cell activation in arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (4): iv4–iv15.
14. Ruiz de Morales J.M.G., Puig L., Dauden E., et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: an updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (1): 102429.
15. McGeachy M.J., Cua D.J., Gaffen S.L. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019; 50 (4): 892–906.
16. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (1): 68–86.
17. Pastor-Fernandez G., Mariblanca I.R., Navarro M.N. Decoding IL-23 signaling cascade for new therapeutic opportunities. *Cells*. 2020; 9 (9): 2044.
18. Sherlock J.P., Cua D.J. Interleukin-23 in perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (4): iv1–iv3.
19. Springate D.A., Parisi R., Kontopantelis E., et al. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176 (3): 650–658.
20. Gladman D.D., Antoni C., Mease P., et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (2): ii14–17.
21. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003; 4 (7): 441–447.
22. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370 (9583): 263–271.
23. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатическая артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология*. 2018; 12 (3): 4–18.
24. Насынченко О.О. Современные подходы к лечению тяжелых форм псориаза. *Медицинский совет*. 2017; 11: 208–211.
25. Насонов Е.Л., Соколовский Е.В., Знаменская Л.Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2015.
26. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (6): 700–712.
27. Псориаз. Федеральные клинические рекомендации. М.: РОДВК, 2020.
28. Crowley J.J., Pariser D.M., Yamauchi P.S. A brief guide to pustular psoriasis for primary care providers. *Postgrad. Med.* 2021; 133 (3): 330–344.
29. Van de Kerkhof P.C., Reich K., Kavanaugh A., et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29 (10): 2002–2010.
30. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76: 377–390.
31. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И. Успешное применение препарата негалимаб при лечении псориаза, сопровождающегося явлениями псориатической ониходистрофии. *Медицинский совет*. 2020; (12): 64–70.
32. Chandran V., Tulusso D.C., Cook R.J., Gladman D.D. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (4): 809–815.

33. Mease P.J., Palmer J.B., Liu M., et al. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/ Spondyloarthritis Registry. *J. Rheumatol.* 2018; 45 (10): 1389–1396.
34. Хайрутдинов В.Р. Генетический паспорт большого псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011; 4: 14–19.
35. Пашкин А.Ю., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р. и др. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36 в коже больных бляшечным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019; 95 (4): 25–33.
36. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Прецизионная терапия больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019; 95 (6): 14–21.
37. Патрушев А.В., Самцов А.В., Сухарев А.В. Особенности цитокинового профиля и результативность санации очагов хронической инфекции у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021; 97 (2): 32–40.
38. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предикторы псориазического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. *Клиническая дерматология и косметология.* 2020; 19 (3): 289–296.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Reich K., Armstrong A.W., Langley R.G., et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 394 (10201): 831–839.
44. Blauvelt A., Papp K., Gottlieb A., et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182 (6): 1348–1358.
45. Nemoto O., Hirose K., Shibata S., et al. Safety and efficacy of guselkumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled, ascending-dose study. *Br. J. Dermatol.* 2018; 178 (3): 689–696.
46. Gordon K.B., Duffin K.C., Bissonnette R., et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (2): 136–144.
47. Griffiths C.E.M. Fall Clinical Dermatology Conference. October 17–20, 2019. Las Vegas, NV. [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).
48. SKYRIZI. Summary of Product Characteristics. AbbVie Ltd. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
49. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Скайризи. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
50. Жукова О.В., Артемьева С.И., Аль-Хаватми А.А.-Х.М. Псориаз ногтей: динамика клинического течения на фоне терапии препаратами ИЛ-17. *Медицинский совет.* 2022; 16 (3): 38–45.
51. Fujita H., Terui T., Hayama K., et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP. *J. Dermatol.* 2018; 45 (11): 1235–1270.

### Features of the Choice of Genetically Engineered Biological Drugs for the Treatment of Psoriasis

S.B. Rybalkin, PhD<sup>1,2</sup>, A.V. Ageykin, PhD<sup>2,3</sup>, K.A. Ageykina<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Penza Regional Clinical Center

<sup>2</sup> Penza State University

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

<sup>4</sup> Penza District Hospital

Contact person: Sergey B. Rybalkin, [svmp@penzadom.ru](mailto:svmp@penzadom.ru)

*Genetically engineered biological drugs (GEBPs) are currently recognized as the most promising means in the treatment of various forms of psoriasis, the main goal of which is to achieve stable remission. However, the choice of therapy with systemic targeted drugs in practical dermatovenereology is empirical, based on the characteristics of the course of the disease, the doctor's personal clinical experience, previous ever effective/ineffective therapy, and the availability of medicines. This approach does not allow unequivocally to achieve evidence-based improvement in the patient's condition. Thus, the choice of various systemic drugs cannot always be determined only by the assessment of the severity and comorbidity, which actualizes the search for new methodological approaches to the choice of biological therapy. This scientific review presents current data from clinical studies on the use of various types of GEBA.*

**Key words:** *genetically engineered biological preparations, psoriasis, effectiveness of therapy*



**МЕДИКА**

КЛИНИКА  
ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ



**МЕДИКА**

МЕДИЦИНСКИЙ  
ХОЛДИНГ


ГИБРИДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ



# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

27-28 | ОКТЯБРЯ  
2023

 г. Санкт-Петербург, Невский пр-т, 70

# Комбинированное применение ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа

А.Л. Родина

Адрес для переписки: Александра Леонидовна Родина, al.rodina@bk.ru

Для цитирования: Родина А.Л. Комбинированное применение ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 70–74.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-70-74

*Проведен обзор литературы, кратко описаны основные современные лечебные методики, механизм действия ботулинического токсина, представлены результаты и обсуждение комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии в различных исследованиях.*

**Цель** – анализ особенностей комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа. Поиск по ключевым словам был проведен в базах данных Science Direct, Cochrane Library, eLIBRARY, PubMed. Ботулинотерапия и фототерапия влияют прежде всего на сосудистый компонент розацеа. В целом результаты большинства работ показали потенциал комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа, однако практически все они были проведены на небольших выборках и без контрольных групп. Поэтому необходимы дополнительные исследования, в том числе экономической эффективности, для определения эффективных и рентабельных методов лечения пациентов с розацеа.

**Заключение.** Фототерапия и инъекции ботулотоксина показали себя как эффективные методы лечения различных сосудистых проявлений розацеа, таких как гиперемия, эритема и телеангиэктазии. Комбинированное применение ботулинотерапии и фототерапии является перспективным при розацеа, однако требуются более масштабные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования для определения эффективных и рентабельных методов лечения пациентов с розацеа.

**Ключевые слова:** комбинированная терапия, ботулинотерапия, фототерапия, розацеа, обзор

## Введение

Розацеа – это хроническое воспалительное заболевание кожи, преимущественно поражающее центральную область лица (щеки, подбородок, нос и лоб) и глаза, характеризующееся гиперемией, непреходящей эритемой, папулами, пустулами, телеангиэктазиями и фиматозными изменениями [1]. Вторичные проявления, такие как зуд, жжение или покалывание, также часто наблюдаются у больных розацеа [2–4]. Фиматозные изменения встречаются нечасто, преимущественно в области носа (ринофима) и чаще у мужчин [5], гиперемия и эритема часто являются первыми признаками заболевания в более молодом возрасте, а телеангиэктазии составляют первые очаги розацеа в более старшем возрасте [2]. Более чем у половины пациентов с розацеа наблюдаются глазные симптомы, включая сухость, ощущение инородного

тела, светобоязнь, конъюнктивит, блефарит и в редких случаях кератит, который может стать причиной снижения зрения [1].

## Этиология и патогенез розацеа

Розацеа обычно наблюдается у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет [1]. В систематическом обзоре L. Gether и соавт. (2018) [6] глобальную распространенность розацеа оценивали в 5,5% взрослого населения. Кроме того, L. Gether и соавт. было обнаружено, что мужчины и женщины страдают в равной степени, в отличие от данных предыдущих исследований [7, 8], в которых выявлена большая распространенность данной патологии среди женщин. Также необходимо отметить, что розацеа чаще наблюдается у людей со светлой кожей (I и II фототипы по классификации Фитцпатрика) [9]. Однако мы полагаем, что у людей



с более темным фототипом розацеа, вероятно, часто не диагностируется, поскольку эритема и телеангиэктазии трудно различимы.

Розацеа может привести к смущению, низкой самооценке, беспокойству, депрессии и стигматизации пациентов, что оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни, социальное и психологическое благополучие [10, 11]. В недавних исследованиях [12–14] также сообщалось о возможных связях розацеа с повышенным риском желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых, неврологических, аутоиммунных и психических расстройств.

Патогенез розацеа многофакторный и до сих пор до конца не изучен, но считается, что модель заболевания включает влияние генетических, иммунологических факторов, факторов внешней среды и вазомоторных нарушений [15, 16]. Роль микроорганизмов, таких как *Staphylococcus epidermidis* или *Demodex folliculorum*, также активно изучается. К факторам, усугубляющим течение болезни, относят стресс, УФ-излучение, алкоголь, прием некоторых лекарственных препаратов. В 2002 г. Американское национальное сообщество по проблеме розацеа представило предварительную систему диагностики и классификации заболевания. Розацеа была классифицирована на следующие четыре подтипа: эритематозно-телеангиэктатическая, папуло-пустулезная, фиматозная и глазная [17]. Впоследствии эту систему широко использовали для диагностики, классификации и лечения розацеа клиницисты и исследователи. Недостатками данной системы были включение признаков с низкой прогностической ценностью (эритема, папулы/пустулы, телеангиэктазии) и исключение ринофимы с высокой прогностической ценностью. Кроме того, недостатки заключались в объединении нескольких признаков в отдельные категории, которые неточно отражали проявления у пациентов и в рамках которых было невозможно оценить относительную распространенность каждого симптома. Это способствовало некоторой путанице в эпидемиологических и клинических исследованиях из-за невозможности точно оценить ключевые особенности, представляющие интерес. Поэтому глобальная комиссия Rosacea Consensus (ROSCO) в 2017 г. предложила схему, основанную на характеристиках пациентов, которая охватывала разнообразие клинических проявлений. Таким образом, был рекомендован фенотипический подход для диагностики и классификации розацеа [7]. Обновление диагностического подхода к розацеа с акцентом на индивидуальные особенности привело к прогрессу в понимании патофизиологии и подходов к лечению. Тем не менее лечение розацеа остается сложной задачей для дерматологов, особенно в случаях рефрактерности.

Таким образом, по-прежнему существует потребность в более эффективных методах лечения, в том числе комбинированных. Особый интерес в последние годы представляет применение ботулинотерапии и фототерапии у пациентов с розацеа ввиду их высокой эффективности и незначительных побочных эффектов.

## Результаты и обсуждение

На сегодняшний день обучение пациентов, установление режима ухода за кожей, фармакотерапия местными и пероральными препаратами, лазерная и фототерапия составляют основу лечения розацеа, причем терапию необходимо подбирать индивидуально с применением разных ее методов.

В недавних публикациях были описаны возможности сочетания фармакотерапии пероральными препаратами с местной терапией [18], лазерной/фототерапии с местной терапией [19] и различные комбинации местной терапии [20]. При этом имеется лишь ограниченное число исследований комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа.

Прежде чем перейти к рассмотрению возможностей комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии, отметим, что в целом применение ботулинотерапии при розацеа недостаточно изучено. Так, в настоящее время точный механизм действия ботулинического токсина при лечении розацеа остается неясным. Он заключается в ингибировании высвобождения ацетилхолина из пресинаптических пузырьков нервно-мышечного синапса. Кроме того, он способен модулировать другие нейропептиды, в том числе субстанцию P, CGRP (пептид, родственной генту кальцитонина) и вазоактивный интестинальный пептид. Ключевыми медиаторами вазодилатации и гиперемии являются ацетилхолин и вазоактивный интестинальный пептид, следовательно, ингибирование их высвобождения кажется разумным механизмом, объясняющим действие ботулотоксина при розацеа.

J.E. Choi и соавт. [21] показано, что ботулотоксины A и B ингибируют индуцированную дегрануляцию тучных клеток как человека, так и мыши. Результаты этого исследования показали, что инъекции ботулинического токсина A значительно уменьшали вызванную пептидом LL-37 эритему кожи у мышей, дегрануляцию тучных клеток и экспрессию мРНК биомаркеров розацеа. Это свидетельствует о том, что ботулинический токсин может уменьшать воспаление кожи путем прямого ингибирования дегрануляции тучных клеток, что, в свою очередь, способствует уменьшению эритемы.

В 10 исследованиях [22–31] при применении ботулотоксина были достигнуты удовлетворительные терапевтические эффекты как с точки зрения дерматологов, так и пациентов. Побочные эффекты, упомянутые в этих статьях, были легкими и проходили самостоятельно. Так, в исследовании J.Y. Park и соавт. [25] паралич лицевых мышц был зарегистрирован у трех пациентов и разрешился без какого-либо специального лечения.

В работе R. Yang и соавт. инъекции ботулотоксина A показали себя как эффективный метод лечения рефрактерной розацеа. Через месяц после инъекции ботулотоксина A у 16 пациентов было отмечено значительное уменьшение эритемы и гиперемии [31].

Стоит отметить, что ни в одной из вышеуказанных статей не было более 25 испытуемых. Некоторые из них представляли собой просто отчеты о случаях без контрольной группы [29, 24].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 24 участника были рандомизированы на группы вмешательства и контроля и получили внутривенные инъекции ботулинического токсина и физиологического раствора в обе щеки соответственно [30]. В группе, получавшей инъекции ботулотоксина, наблюдались значительное снижение индекса эритемы и улучшение эластичности кожи. В отчете J. Bharti и соавт. также показано, что внутривенные инъекции ботулинического токсина способствовали значительному уменьшению эритемы, отека, телеангиэктазий и гиперемии [29].

В исследовании F. Al-Niaimi и соавт. 20 пациентов с розацеа получали комбинированную терапию импульсным лазером на красителе и внутривенным ботулиническим токсином [28]. Наблюдался синергетический эффект от комбинированной терапии: индекс эритемы, измеренный с помощью 3D-камеры, снижался, а баллы по шкале эритемы и гиперемии уменьшались.

Однако в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании J.G. Khoufy и соавт. применение ботулотоксина не привело к значительному уменьшению эритемы [32]. В исследовании приняли участие 15 женщин. Все пациенты получали стандартную IPL-терапию (Intensive Pulse Light – интенсивный импульсный свет) и были случайным образом распределены для восьми внутривенных инъекций ботулотоксина (BOTOX Cosmetic, Allergan) по 0,1 мл в одну щеку (общая доза 8 ЕД) и восьми инъекций физиологического раствора в контралатеральную щеку. Мелкие морщины и тонкие линии, эритема, гиперпигментация, видимый размер пор, текстура кожи и общий внешний вид оценивали в течение восьми недель. В результате на четвертой неделе у большинства пациентов было отмечено уменьшение морщин при использовании IPL с ботулотоксином, чем IPL с физиологическим раствором, – 93 в сравнении с 29% ( $p = 0,003$ ). Дополнительное введение ботулотоксина также способствовало снижению степени эритемы, при этом статистическая значимость не была достигнута. Другие показатели эффективности доказали сопоставимые улучшения при обоих режимах.

Отметим, что интенсивный импульсный свет эффективен как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения эритематозно-телеангиэктатической и фиматозной розацеа. Его роль в лечении приливов, телеангиэктазий и персистирующей эритемы была успешно продемонстрирована на протяжении многих лет. При IPL-терапии производится некогерентный пучок света с длиной волны от 500 до 1200 нм. Клиническая эффективность устройства может быть улучшена благодаря использованию более длинных волн, которые про-

никают глубже в ткани. Охлаждение кожи может быть достигнуто вследствие разделения энергии на два или три импульса с разной задержкой импульса.

M.C. Angermeier сообщил о 75–100%-ном очищении кожи после четырех сеансов IPL с минимальными побочными эффектами у 200 пациентов с розацеа, первичными телеангиэктазиями, гемангиомами лица и *nevus flammeus* (винными пятнами) [33]. Снижение кровотока на 30%, уменьшение эритемы на 21% и уменьшение площади телеангиэктазий на 29% произошло у четырех пациентов в исследовании N.S. Sadick и R. Weiss [34]. Пациенты получали IPL-терапию розацеа с трехнедельными интервалами за пять сеансов. В аналогичном исследовании с участием 32 пациентов у 83% пациентов наблюдалось уменьшение покраснения, у 75% уменьшилось покраснение и улучшилась текстура кожи, а у 64% уменьшилось количество акнеформных поражений после 1–7 сеансов IPL-терапии [35].

Отметим, что терапия интенсивным импульсным светом, как правило, рекомендуется для лечения эритемы и главным образом телеангиэктазий. При этом не наблюдалось существенной разницы ни в индексе меланина, ни в индексе эритемы между короткоимпульсной терапией IPL и терапией импульсным лазером на красителе для лечения розацеа при использовании той же энергии и импульса [36].

Два исследования [37, 38] также показали, что фотодинамическая терапия с 5-аминолевулиновой кислотой является эффективным и безопасным методом лечения эритематозно-телеангиэктатической или папуло-пустулезной розацеа, однако размер выборки в этих исследованиях был небольшим, всего 17 и 20 пациентов соответственно.

Недавно Y. Tong и соавт. (2022) попытались оценить эффективность и безопасность ботулотоксина в сочетании с широкополосным светом (BBL, BroadBand Light) при лечении эритемы и приливов, связанных с розацеа [39]. В исследовании приняли участие 22 пациента с эритематозно-телеангиэктатической розацеа. Пациенты обеих групп были случайным образом разделены на исследуемую и контрольную группы и трижды подвергались вмешательству. Во время первого этапа лечения пациенты экспериментальной группы получали лечение BBL и внутривенную инъекцию ботулотоксина, а контрольной – BBL и внутривенную инъекцию физиологического раствора. Во время второго и третьего этапов лечения пациенты обеих групп получали одинаковую терапию BBL. В экспериментальной группе было отмечено улучшение гидратации кожи наряду с уменьшением гиперемии, эритемы, трансэпидермальной потери воды и секреции кожного сала по сравнению с контрольной группой. Был сделан вывод, что инъекции ботулотоксина в сочетании с BBL более эффективны в лечении эритемы и гиперемии, связанных с розацеа, чем сам BBL.



Таким образом, как ботулинотерапия, так и фототерапия влияют прежде всего на сосудистый компонент розацеа. Остается открытым вопрос: комбинировать или не комбинировать данные методы лечения? В целом большинство исследований показало потенциал комбинированного применения ботулинотерапии и фототерапии в лечении больных розацеа. Однако, как было отмечено ранее, в основном данные исследования проведены на небольших выборках и без контрольной группы. Поэтому необходимы дополнительные исследования, в том числе исследования экономической эффективности, для определения эффективных и рентабельных методов лечения пациентов с розацеа.

### Выводы

1. Розацеа – это распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи центральной части

лица. Этиология и патофизиология розацеа плохо изучены.

2. На сегодняшний день уход за кожей, защита от солнца, лазерная терапия и фототерапия, местные и пероральные препараты являются основными методами лечения для пациентов с розацеа.

3. Фототерапия и инъекции ботулотоксина показали себя как эффективные методы лечения различных сосудистых проявлений розацеа, таких как гиперемия, эритема и телеангиэктазии.

4. Комбинированное применение ботулинотерапии и фототерапии является перспективным при розацеа, однако требуются более масштабные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования для определения эффективных и рентабельных методов лечения пациентов с розацеа. ●

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Акне и розацеа. Под ред. Л.С. Кругловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018; 7: F1000.
3. Johnson S.M., Berg A., Barr C. Managing rosacea in the clinic: from pathophysiology to treatment – a review of the literature. *J. Clin. Aesth. Dermatol.* 2020; 13 (4): 17–22.
4. Kalaycioglu Y., Sarac G., Cenk H. Treatment of erythematotelangiectatic rosacea, facial erythema, and facial telangiectasia with a 577-nm pro-yellow laser: a case series. *Lasers Med. Sci.* 2019; 34: 93–98.
5. Van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Tan J., et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br. J. Dermatol.* 2019; 181 (1): 65–79.
6. 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.
7. 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.
8. Van Zuuren E.J. Rosacea. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (18): 1754–1764.
9. Oliveira C.M.M., Almeida L.M.C., Bonamigo R.R., et al. Consensus on the therapeutic management of rosacea – Brazilian Society of Dermatology. *An. Bras. Dermatol.* 2021; 95: 53–69.
10. Baldwin H.E., Harper J., Baradaran S., Patel V. Erythema of rosacea affects health-related quality of life: results of a survey conducted in collaboration with the National Rosacea Society. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2019; 9 (4): 725–734.
11. Halioua B., Cribier B., Frey M., Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (1): 163–168.
12. Haber R., El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: a systematic review and update. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (4): 786–792.
13. Егорова О.А., Агафонова Е.В., Круглова Л.С. Коморбидность при розацеа. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2018; 1 (1): 23–29.
14. 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.
15. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян М.А. Генетические маркеры розацеа. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018; 25 (4): 137–145.
16. Zhang H., Tang K., Wang Y., et al. Rosacea treatment: review and update. *Dermatol. Ther.* 2021; 11: 13–24.
17. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46 (4): 584–587.
18. Bilgin B., Karadag A.S. Effects of combined oral doxycycline and topical cyclosporine treatment on ocular signs, symptoms, and tear film parameters in rosacea patients. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2018; 81: 466–470.
19. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Софинская Г.В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. *Физиотерапевт*. 2018; 4: 23–33.
20. Ebneyamin E., Mansouri P., Rajabi M., et al. The efficacy and safety of permethrin 2.5% with tea tree oil gel on rosacea treatment: a double-blind, controlled clinical trial. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19 (6): 1426–1431.
21. Choi J.E., Werbel T., Wang Z., et al. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *J. Dermatol. Sci.* 2019; 93 (1): 58–64.

22. Dayan S.H., Pritzker R.N., Arkins J.P. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxin. *J. Drugs. Dermatol.* 2012; 11 (12): e76–e79.
23. Bloom B.S., Payongayong L., Mourin A., Goldberg D.J. Impact of intradermal abobotulinumtoxin A on facial erythema of rosacea. *Dermatol. Surg.* 2015; 41: 9–16.
24. Park K.Y., Hyun M.Y., Jeong S.Y., et al. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology.* 2015; 230 (4): 299–301.
25. Park J.Y., Ahn M.K., Cho E.B., et al. Dual-frequency ultrasound as a new treatment modality for refractory rosacea: a retrospective study. *Dermatol. Surg.* 2018; 44 (9): 1209–1215.
26. Dayan S.H., Ashourian N., Cho K. A pilot, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of incobotulinumtoxin A injections in the treatment of rosacea. *J. Drugs Dermatol.* 2017; 16 (6): 549–554.
27. Friedman O., Koren A., Niv R., et al. The toxic edge – a novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea. *Lasers Surg. Med.* 2019; 51 (4): 325–331.
28. Al-Niaimi F., Glagoleva E., Araviiskaia E. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and flushing. *Dermatol. Ther.* 2020; 33 (6): e13976.
29. Bharti J., Sonthalia S., Jakhar D. Mesotherapy with botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 88 (6): e295–e296.
30. Kim M.J., Kim J.H., Cheon H.I., et al. Assessment of skin physiology change and safety after intradermal injections with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face pilot study in rosacea patients with facial erythema. *Dermatol. Surg.* 2019; 45 (9): 1155–1162.
31. Yang R., Liu C., Liu W., et al. Botulinum toxin A alleviates persistent erythema and flushing in patients with erythema telangiectasia rosacea. *Dermatol. Ther.* 2022; 12 (10): 2285–2294.
32. Houry J.G., Saluja R., Goldman M.P. The effect of botulinum toxin type a on full-face intense pulsed light treatment: a randomized, double-blind, split-face study. *Dermatol. Surg.* 2008; 34 (8): 1062–1069.
33. Angermeier M.C. Treatment of facial vascular lesions with intense pulsed light. *J. Cutan. Laser Ther.* 1999; 1 (2): 95–100.
34. Sadick N.S., Weiss R. Intense pulsed-light photorejuvenation. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2002; 21 (4): 280–287.
35. Taub A.F. Treatment of rosacea with intense pulsed light. *J. Drugs Dermatol.* 2003; 2 (3): 254–259.
36. Kim B.Y., Moon H.R., Ryu H.J. Comparative efficacy of short-pulsed intense pulsed light and pulsed dye laser to treat rosacea. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2019; 21 (5): 291–296.
37. Sun Y., Chen L., Zhang Y., et al. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in Chinese patients with Rosacea. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2019; 21 (4): 196–200.
38. Fan L., Yin R., Lan T., et al. Photodynamic therapy for rosacea in Chinese patients. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2018; 24: 82–87.
39. Tong Y., Luo W., Gao Y., et al. A randomized, controlled, split-face study of botulinum toxin and broadband light for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol. Ther.* 2022; 35 (5): e15395.
40. Sharma A., Kroumpouzos G., Kassir M., et al. Rosacea management: a comprehensive review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21 (5): 1895–1904.

## Combined Botulinum Therapy and Phototherapy for Rosacea

A.L. Rodina

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Alexandra L. Rodina, al.rodina@bk.ru

*A review of the literature was carried out, modern therapeutic methods are widely used, the mechanism of action of botulinum toxin, the results and discussions of the combined use of boinotherapy and phototherapy in various studies are presented.*

**Purpose** – is to analyze the features of the combined use of botulinum therapy and phototherapy in the treatment of rosacea patients. A search was conducted among scientific papers in the databases Science Direct, Cochrane Library, eLibrary, PubMed by keywords.

*Botulinum therapy and phototherapy primarily affect the vascular component of rosacea. In general, most studies have shown the potential of the combined use of botulinum therapy and phototherapy in the treatment of rosacea patients. However, for the most part all studies were conducted on small samples and without a control group. Therefore, additional studies, including cost-effectiveness studies, are needed to determine effective and cost-effective methods of treating patients with rosacea.*

**Conclusion.** *Phototherapy and botulinum toxin injections have proven to be effective methods of treating various vascular manifestations of rosacea, such as hyperemia, erythema and telangiectasia. The combined use of botulinum therapy and phototherapy is promising for rosacea, however, larger-scale randomized placebo-controlled studies are required to determine effective and cost-effective methods of treating patients with rosacea.*

**Key words:** *combination therapy, botulinum therapy, phototherapy, rosacea, review*

**Уважаемые коллеги и друзья!**

Приглашаем вас принять участие в работе

**IV съезда Ассоциации интервенционного лечения боли (АИЛБ),  
III съезда Национального общества нейромодуляции в России (НОНР)  
25–26 ноября 2023 года в Москве.**

- **Важные даты:** Прием заявок на доклады — до **04 сентября 2023 года**  
Предварительная регистрация на сайте — до **20 ноября 2023 года**  
Регистрация на месте — **25–26 ноября 2023 года**  
Научная программа — **25–26 ноября 2023 года**
- **Место проведения съезда:** ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России  
Конгресс-центр (вход с ул. 4-ая Тверская-Ямская, д. 16).
- **Формат мероприятия** — аудиторный.
- **Целевая аудитория съезда** — врачи из всех регионов Российской Федерации:  
анестезиологи-реаниматологи, неврологи, нейрохирурги, травматологи-ортопеды, ревматологи,  
стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, врачи общей практики, терапевты, интервенционные радиологи.  
Ожидаемое количество участников — до 300 врачей.  
Ожидается участие в съезде спикеров из Казахстана, Армении, Индии, Израиля, Ирландии, США.
- **Ключевые темы:**
  - Организационные аспекты медицины боли
  - Новое в патофизиологии и фармакотерапии боли
  - Диагностика и дифференциальная диагностика у пациентов с хронической болью
  - Физическая терапия пациентов с хронической болью, немедикаментозные и альтернативные методы лечения
  - Головная, лицевая боль, боль в шее
  - Боль в спине и крупных суставах
  - Хроническая тазовая боль
  - «Трудные» болевые синдромы (постинсультная, параплегическая, ишемическая, постгерпетическая боль, хроническая боль у детей)
  - Лечение онкологической боли и боли в конце жизни
  - Хроническая послеоперационная боль
  - Технологии навигации при проведении интервенционных противоболевых процедур
  - Минимально-инвазивная хирургия боли
  - Нейромодуляция боли

**Участие в работе съезда — бесплатное.**

**Подробную информацию о вариантах и условиях участия в работе съезда  
вы можете найти на нашем сайте: [www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)**

- **Технический комитет съезда:**  
**ООО «Семинары, Конференции и Форумы»**  
телефоны: +7-812-943-36-62, +7-812-339-89-70  
e-mail: [conference@scaf-spb.ru](mailto:conference@scaf-spb.ru)  
сайт: [www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)



<sup>1</sup> Клиника  
«Ланцетъ»,  
Геленджик

<sup>2</sup> Институт  
пластической хирургии  
и косметологии,  
Москва

<sup>3</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова,  
Москва

# Современные представления о патогенезе меланодермий

А.Т. Семизидис<sup>1, 2, 3</sup>, Н.Е. Мантурова, д.м.н.<sup>1, 2, 3</sup>

Адрес для переписки: Анастасия Тимофеевна Семизидис, [хоchopulo@mail.ru](mailto:хоchopulo@mail.ru)

Для цитирования: Семизидис А.Т., Мантурова Н.Е. Современные представления о патогенезе меланодермий. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 76–80.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-76-80

*Статья носит обзорный характер и содержит актуальную информацию о современных данных патогенеза меланодермий. Было установлено, что помимо классических факторов, вызывающих меланодермию, включая генетический фон, женские половые гормоны, лекарственные препараты, UV-излучение, воздействие IR- и VL-лучей вызывает пигментацию. VL влияет на формирование гиперпигментации, особенно у лиц фототипа III и выше. Кроме того, это способствует образованию активных форм кислорода (АФК), эритемы и повреждению ДНК в результате продукции АФК, что, в свою очередь, играет важную роль в патогенезе фотодерматозов, включая солнечную крапивницу, хронический актинический дерматит, фототоксические и фотоаллергические кожные реакции и порфирии. В дополнение к VL, IR, по-видимому, запускает меланогенез вследствие активации эндотелинового рецептора B и митоген-активируемой протеинкиназы, киназы, регулируемой внеклеточным сигналом.*

**Ключевые слова:** гиперпигментация, патогенез, UV-излучение, VL-излучение, IR-излучение

## Введение

Гиперпигментация является распространенной дерматологической патологией, которая может оказывать существенное отрицательное влияние на качество жизни [1]. Гиперпигментация определяется как потемнение естественного цвета кожи из-за увеличения отложения меланина (гипермеланоз) в эпидермисе или дерме, увеличения хромофоров немеланинового происхождения (гиперхромия) или отложения эндогенного или экзогенного пигмента, такого как гемосидерин, железо или тяжелые металлы [2].

Цвет кожи человека в основном определяется двумя видами меланина: эумеланином и феомеланином. Другими важными факторами, определяющими цвет кожи, являются число содержащихся в ней кровеносных капилляров, хромофоры, такие как каротиноиды, и содержание коллагена в дерме [3]. Меланоциты, расположенные в эпидермальном базальном слое, производят меланин путем биосинтеза в органоидах, называемых меланосомами, которые транспортируют меланин через дендритные отростки от меланоцитов к окружающим кератиноцитам. Каждый меланоцит взаимодействует с более чем 36 кератиноцитами и образует мелано-эпидермальную единицу [1].

Гипермеланоз эпидермиса вызывается увеличением меланина в базальных и супрабазальных слоях кожи. Гипермеланоз может быть обусловлен различными механизмами, такими как нарушение синтеза, перенос меланина из эпидермиса в дерму и его скопление в меланофагах (пигментное недержание) и часто наблюдается при воздействии солнечного излучения, воспалительных заболеваниях кожи, поражающих базальный и/или дермо-эпидермальный слой [4]. Другая причина – отложение эндогенного и экзогенного пигмента (гемосидерин или железо), местное или системное воздействие тяжелых металлов (серебро, золото, ртуть). Металлы могут стимулировать меланогенез, как это наблюдается у больных гемохроматозом [5, 6].

## Лекарственная гиперпигментация

Гиперпигментация, вызванная лекарствами, составляет от 10 до 20% случаев приобретенной гиперпигментации [6]. Лекарственно-индуцированная гиперпигментация топографически чаще наблюдается в областях, подверженных воздействию солнца, но может включать и слизистую оболочку [7]. Некоторые клинические характеристики могут свидетельствовать о конкретных лекарствах – так, жгутиковая гиперпигментация обнаруживается



при приеме цитостатических препаратов [8]. Цвет не является специфичным для гиперпигментации, вызванной лекарственными препаратами. Однако лекарственно-индуцированная гиперпигментация часто бывает пурпурной, с такими цветовыми тонами, как красно-желтый (клофазимин) [9], грифельно-серый или сине-серый (психотропный препарат амиодарон или металлы) [10].

### Меланодермия

К наиболее часто встречающимся нарушениям гиперпигментации относятся меланодермия и поствоспалительная гиперпигментация (ПВГП). Наиболее частой формой меланодермии является мелазма, которая характеризуется симметричными гиперпигментированными пятнами на лице. Эта проблема затрагивает миллионы людей во всем мире, особенно в Латинской Америке и Южной Азии, где в основном наблюдается у молодых женщин с фототипами III, IV и V.

Классические факторы, способствующие развитию меланодермии, включают генетическую предрасположенность, гормональные факторы, такие как женские половые гормоны, использование противозачаточных средств и других лекарственных препаратов, и воздействие UV-излучения (UV – ультрафиолетовое излучение) [11]. Совсем недавно было высказано предположение, что видимый свет (VL) и васкуляризация, вызванная инфракрасным светом (IR), играют важную роль в развитии меланодермии [12–14].

Поствоспалительная гиперпигментация в основном наблюдается после разрешения воспалительного процесса (пиодермии, акне и т.д.), травм, хирургических вмешательств или эстетических процедур, особенно после абляционных лазеров, фотодинамической терапии и интенсивного импульсного света [1, 6].

### Солнце и гиперпигментация

Солнечный свет состоит из UV-излучения в диапазоне от 100 до 400 нм, видимого света (VL) в диапазоне от 400 до 780 нм и инфракрасного излучения (IR) в диапазоне от 700 до 2500 нм [15]. Ультрафиолетовый свет составляет всего 10% всей солнечной энергии, которая достигает Земли. Из-за своей высокой энергии и длины волны он обладает самым вредным воздействием на организм при взаимодействии с кожей, а также является главным фактором, провоцирующим пигментацию через многокомпонентный клеточный каскад [16], который, в свою очередь, играет роль при мелазме и ПВГП.

Пигментация, которую следует дифференцировать от замедленного загара (DT), представляет собой двухфазный ответ. Немедленное отложение пигмента (IPD) происходит почти сразу после воздействия UVA – основного фактора, но также и видимого света [16]. IPD сопровождается стойкой пигментацией (PPD), с пиком в течение двух часов, продолжительностью до 24 часов или дольше. И наоборот, DT происходит между тремя и пятью днями после воздействия UV вследствие нового синтеза мелани-

на. Пигментация может сохраняться в течение нескольких недель и даже месяцев [17]. UV-облучение вызывает формирование этих фаз из-за окисления меланина и, возможно, пространственного перераспределения меланосом [18].

Синтез меланина представляет собой сложный процесс. С. Esser и соавт. [19] сообщили, что арилуглеводородный рецептор (AHR), активируемый лигандом фактора транскрипции, и химические вещества, которые образуются в коже из триптофана после воздействия солнечного света, особенно UV-излучения, играют важную роль в формировании гиперпигментации. AHR, как было показано, участвует в патофизиологии кожи, включая регуляцию пигментации кожи, фотоканцерогенез и воспаление [20].

Главный путь формирования пигментации, индуцированной как UV-, так и видимым светом, – это секреция фактора стволовых клеток (SCF), лиганда для тирозинкиназного рецептора (c-kit), что приводит к нисходящим эффектам на пролиферацию меланоцитов [21]. Недавнее исследование показало повышенную экспрессию SCF в дерме и c-kit в эпидермисе в очагах меланодермии [21]. Это дополнительно поддерживается повышенным уровнем мРНК-генов, ассоциированных с меланогенезом [22]. В других исследованиях обнаружен повышенный уровень генов, связанных с передачей сигналов Wnt, что примечательно, поскольку Wnt был связан с пролиферацией стволовых клеток меланоцитов [23]. Кроме того, эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) [24] повышен при меланодермии, что может быть одним из механизмов повышения активности меланоцитов [25]. Изучение экспрессии генов и белков показало подавление генов, связанных с метаболизмом липидов, что может свидетельствовать о нарушении барьерной функции при меланодермии [22].

Известно также, что семейная история – важный фактор риска развития меланодермии. В ряде исследований сообщается, что 55–64% пациентов с меланодермией имеют положительный семейный анамнез [26]. Полногеномные исследования не проводили, но есть данные изучения ассоциированных генов, которые позволяют предположить, что гены, ответственные за пигментацию, включают пигментные, воспалительные, гормональные и, возможно, сосудистые реакции [27, 28].

В исследовании «случай – контроль» показано, что меланодермия связана с повышенным числом лентиго и невусов [29].

Солнечное излучение играет важную роль в формировании гиперпигментации [30]. На видимый свет приходится около 40% излучения, исходящего от солнца. По сравнению с другими длинами волн VL меньше блокируется при пересечении земной атмосферы [15]. Еще в 1984 г. Коллиас и Бакер описали влияние VL и ближнего IR-излучения на процессы меланогенеза. VL-излучение вызывает эритему, пигментацию, при этом повреждение обусловлено активными формами кислорода (АФК) и непрямым повреждением ДНК происходит через АФК, также

данные механизмы значимы в патогенезе фотодерматозов, таких как солнечная крапивница, хронический актинический дерматоз, фототоксическая и фотоаллергическая реакции и порфирии [31]. Ряд других публикаций подтвердил влияние VL на процессы формирования пигментации [31, 12]. В то же время одно исследование показало, что VL не влияет на меланогенез у лиц с фототипом II, но вызывает повышенный меланогенез у людей с фототипами III или выше [31]. Авторы наблюдали формирование очагов гиперпигментации после облучения в дозе не менее 40 Дж/см<sup>2</sup> (15 минут пребывания на солнце в ясный летний день) при фототипах III или выше. При этом авторы отметили, что помимо дозы облучения на формирование гиперпигментации влияют энергия видимого света, излучаемого солнцем, атмосферные условия, такие как погода, облачность и загрязнение воздуха. Второе исследование, проведенное в 2014 г., подтвердило, что высокоэнергетические VL (сине-фиолетовый спектр видимого света) с длиной волн 400–450 нм с дозой 43,8 Дж/см<sup>2</sup> соответствует воздействию солнца на протяжении полутора часов летом и вызывает пигментацию при фототипах кожи III и IV, в то время как красный свет не влиял или почти не влиял на пигментацию [14]. Авторами были сделаны выводы, что VL вносит ощутимый вклад в патогенез гиперпигментации, фотодерматозов, фотостарения, а также повышает риск развития рака кожи. Поэтому фотозащитные средства должны содержать фильтры и от данного вида излучения.

Большинство классических солнцезащитных средств, содержащих диоксид титана, оксид цинка или органические (химические) фильтры, в первую очередь разработаны для защиты от UV-излучения и не защищают от VL [32]. Солнцезащитные кремы, содержащие оксид железа, эффективно защищают от UV-излучения и VL [33], что было подтверждено пилотным исследованием 20 различных солнцезащитных кремов с солнцезащитным фактором (SPF) от 25 до 100 и с разным составом UV-фильтров, содержащих или не содержащих оксид железа. Наблюдалась корреляция ( $p < 0,05$ ) между непрозрачностью солнцезащитного крема и коэффициентом поглощения/отражения в VL в диапазоне от HEV, в то время как не было корреляции между SPF и поглощением/отражением в HEV [34].

VL также играет важную роль в развитии меланодермии. Защиту и профилактику меланодермии, вызванной данным спектром, оценивали в двух рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследованиях. В одном исследовании пациенты применяли гидрохинон 4% и/или солнцезащитный крем с SPF 50, защищающий только от УФ-излучения, или SPF 50 с защитой от VL- и UV-излучения [35]. В другом исследовании оценивали частоту рецидивов меланодермии после использования солнцезащитного крема, содержащего оксид железа, по сравнению с классическим солнцезащитным кремом [36]. Оба исследования показали, что солнцезащитный крем, содержащий оксид железа, значительно эффективнее в лечении и про-

филактике рецидивов меланодермии, чем классические солнцезащитные кремы.

Инфракрасный свет (IR) можно разделить на три разных диапазона:

- IR-A – ближний инфракрасный (760–1440 нм);
- IR-B – средний инфракрасный (1440–3000 нм);
- IR-C – дальний инфракрасный (3000–10 000 нм).

IR-A проникает глубже всего в кожу и через процесс, называемый «ретроградным митохондриальным сигнальным путем», индуцирует окислительный стресс, который стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) и связанную с этим дегградацию коллагена [37, 38].

Важным фактором в формировании меланодермии является сосудистый компонент [37]. Было показано, что эндотелиальные клетки способствуют формированию пигментации вследствие активации рецептора эндотелина В [38]. Поскольку IR-излучение является источником тепла, оно способно индуцировать меланогенез через активацию рецептора эндотелина В и митоген-активируемые протеинкиназы, киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK)1/2 и p38, а значит, может индуцировать меланодермию [39]. Однако эта гипотеза все еще нуждается в подтверждении дальнейшими исследованиями. На сегодняшний день не существует фильтра, защищающего от IR-излучения [40]. Однако было показано, что ряд антиоксидантов защищают *in vitro* против индукции ММП под действием IR. Тем не менее пока неясно, как антиоксиданты, такие как витамин С и полифенолы, могут уменьшить влияние IR на пигментацию [37].

Этиология меланодермии многофакторна, при этом UV-излучение является ведущим триггерным и патогенетическим фактором [41]. Считается, что ультрафиолетовый свет индуцирует активные формы кислорода, оксида азота и способствует меланогенезу [42]. Также было обнаружено, что у пациентов с меланодермией отмечаются более высокие маркеры оксидативного стресса по сравнению со здоровыми добровольцами [43]. В последнее время активно изучается роль видимого и инфракрасного света в индуцировании пигментации. В исследованиях [31, 44–45] было показано, что устойчивая пигментация от воздействия видимого света более выражена, чем после воздействия UV-излучения, при темных фототипах кожи.

## Заключение

Установлено, что помимо классических факторов, вызывающих меланодермию (генетический фон, женские половые гормоны, лекарственные препараты, UV-излучение), воздействие IR и VL вызывает пигментацию. VL влияет на формирование гиперпигментации, особенно у лиц фототипа III и выше. Кроме того, это вызывает образование АФК, эритему и повреждение ДНК в результате продукции АФК, что играет важную роль в патогенезе фотодерматозов, включая солнечную крапивницу, хронический актинический дерматит, фототоксические и фотоаллергические кожные реакции и порфирии [45, 46].



В дополнение к VL, по-видимому, IR стимулирует меланогенез вследствие активации эндотелинового рецептора V и митоген-активируемой протеинкиназы, киназы, регулируемой внеклеточным сигналом. Для людей из групп риска адекватная фотозащита кожи от чрезмерного воздействия солнечных лучей с помощью одежды не всегда возможна, например, для определенных областей, таких как лицо, шея и кисти. Следовательно, для них необходима защита с помощью применения солнцезащитных кремов. Для защиты от гиперпигментации и меланодермии, вызванных VL, солнцезащитные кремы, содержащие

также оксиды железа, более эффективны, чем те, которые его не содержат. Дальнейшая разработка новых фильтров UV-VL может обеспечить еще более эффективное поглощение энергии в спектре видимого света без отражения и необходимости добавления пигментов. К сожалению, на сегодняшний день нет фильтров, защищающих от инфракрасного излучения. Антиоксиданты могут обеспечить дополнительную защиту против повреждений, вызванных VL и IR, но их клиническая эффективность нуждается в дальнейших исследованиях. ●

*Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература

1. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. Клиническая дерматология и венерология. 2012; 6: 65–70.
2. Alexis A.F., Sergay A.B., Taylor S.C. Common dermatologic disorders in skin of color: a comparative practice survey. *Cutis*. 2007; 80: 387–394.
3. Bastonini E., Kovacs D., Picardo M. Skin pigmentation and pigmentary disorders: Fmal/dermal cross-talk. *Ann. Dermatol.* 2016; 28: 279–289.
4. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Стрелкович Т.И. Пигментация. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухолевых гиперпигментаций кожи. Пластическая хирургия и косметология. 2014; 1: 176–182.
5. Plensdorf S., Martinez J. Common pigmentation disorders. *Am. Fam. Physician*. 2009; 79 (2): 109–116.
6. Schalka S. New data on hyperpigmentation disorders. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (5): 18–21.
7. Kang S.J., Davis S.A., Feldman S.R., et al. Dyschromia in skin of color. *J. Drugs Dermatol.* 2014; 13: 401–406.
8. Al-Khenaizan S., Al-Berouti B. Flagellate pigmentation: a unique adverse effect of bleomycin therapy. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21: 146.
9. Murashov M.D., LaLone V., Rzczycki P.M., et al. The physicochemical basis of clofazimine-induced skin pigmentation. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138: 697–703.
10. Eichenfield D.Z., Cohen P.R. Amitriptyline-induced cutaneous hyperpigmentation: case report and review of psychotropic drug-associated mucocutaneous hyperpigmentation. *Dermatol. Online J.* 2016; 22 (2): 13030.
11. Sarkar R., Arora P., Garg V.K., et al. Melasma update. *Indian Dermatol. Online J.* 2014; 5: 426–43.
12. Liebel F., Kaur S., Ruvolo E., et al. Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading enzymes. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132: 1901–1907.
13. Sklar L.R., Almutawa F., Lim H.W., Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2013; 12: 54–64.
14. Duteil L., Cardot-Leccia N., Queille-Roussel C., et al. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment. Cell. Melanoma Res.* 2014; 27: 822–826.
15. Schalka S., Steiner D., Ravelli F.N., et al. Brazilian consensus on photoprotection. *Bras. Dermatol.* 2014; 89 (6 Suppl 1): 1–74.
16. Rhodes L.E., Lim H.W. The acute effects of ultraviolet radiation on the skin. In: H.W. Lim, H. Honigsmann, J.L.M. Hawk, eds. *Photodermatology*, Informa Healthcare USA Inc., New York, 2007: 75.
17. Honigsmann H. Erythema and pigmentation. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2002; 18: 7.
18. Routaboul C., Denis A., Vinche A. Immediate pigment darkening: description, kinetic and biological function. *Eur. J. Dermatol.* 1999; 9: 95–99.
19. Esser C., Bargon I., Weighardt H., et al. Functions of the aryl hydrocarbon receptor in the skin. *Semin. Immunopathol.* 2013; 35: 677–669.
20. Haarmann-Stemmann T., Esser C., Krutmann J. The janus-faced role of aryl hydrocarbon receptor signaling in the skin: consequences for prevention and treatment of skin disorders. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135: 2572–2576.
21. Kang H.Y., Hwang J.S., Lee J.Y., et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154 (6): 1094–1099.
22. Kang H.Y., Suzuki I., Lee D.J., et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131 (8): 1692–1700.
23. Kim J.Y., Lee T.R., Lee A.Y. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133 (1): 191–200.
24. Kim E.J., Park H.Y., Yaar M., Gilchrist B.A. Modulation of vascular endothelial growth factor receptors in melanocytes. *Exp. Dermatol.* 2005; 14 (8): 625–633.
25. Lee H.I., Lim Y.Y., Kim B.J., et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol. Surg.* 2010; 36 (6): 885–893.

26. Handel A.C., Lima P.B., Tonolli V.M., et al. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171 (3): 588–594.
27. Ortonne J.P., Arellano I., Berneburg M., et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23 (11): 1254–1262.
28. Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Талыбова А.М. Анализ распределения полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с меланиновыми гиперпигментациями неопухолевого характера. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017; 13 (4): 590–595.
29. Adalatkah H., Sadeghi-bazargani H., Amini-sani N., Zeynizadeh S. Melasma and its association with different types of nevi in women: a case-control study. *BMC Dermatol.* 2008; 8: 3.
30. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Орлова Е.Н. Топическая терапия при коррекции очагов гиперпигментации. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014; 4: 38–46.
31. Mahmoud B.H., Ruvolo E., Hexsel C.L., et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130: 2092–2097.
32. 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: 27–31.
33. Osterwalder U., Sohn M., Herzog B. Global state of sunscreens. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2014; 30: 62–68.
34. Schalka S., Addor F.A.S., Agelune C.M., Pereira V.M.C. Sunscreen protection against visible light: a new proposal for evaluation. *Surg. Cosmet. Dermatol.* 2012; 3: 45–52.
35. Castanedo-Cazares J.P., Hernandez-Blanco D., Carlos-Ortega B., et al. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2014; 30: 35–42.
36. Boukari F., Jourdan E., Fontas E., et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 72: e1.
37. Schroeder P., Lademann J., Darvin M.E., et al. Infrared radiation-induced matrix metalloproteinase in human skin: implications for protection. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128: 2491–2497.
38. Piazena H., Kelleher D.K. Effects of infrared-A irradiation on skin: discrepancies in published data highlight the need for an exact consideration of physical and photobiological laws and appropriate experimental settings. *Photochem. Photobiol.* 2010; 86: 687–705.
39. Kang H.Y., Bahadoran P., Suzuki I., et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp. Dermatol.* 2010; 19: e228–e233.
40. Regazzetti C., De Donatis G.M., Ghorbel H.H., et al. Endothelial cells promote pigmentation through Endothelin receptor B activation. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135: 3096–3104.
41. Gu W.J., Ma H.J., Zhao G., et al. Additive effect of heat on the UVB-induced tyrosinase activation and melanogenesis via ERK/p38/MITF pathway in human epidermal melanocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 2014; 306: 583–590.
42. Meinke M.C., Haag S.F., Schanzer S., et al. Radical protection by sunscreens in the infrared spectral range. *Photochem. Photobiol.* 2011; 87: 452–456.
43. Achar A., Rath S.K. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J. Dermatol.* 2011; 56 (4): 380–382.
44. Jo H.Y., Kim C.K., Suh I.B., et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J. Dermatol.* 2009; 36 (1): 10–16.
45. Seckin H.Y., Kalkan G., Bas Y., et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan. Ocular. Toxicol.* 2014; 33 (3): 212–217.
46. 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.

### Modern Ideas About the Pathogenesis of Melasma

A.T. Semizidis<sup>1, 2, 3</sup>, N.E. Manturova, PhD<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> *Lancet Clinic, Gelendzhik*

<sup>2</sup> *Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow*

<sup>3</sup> *Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

Contact person: Anastasia T. Semizidis, xochopulo@mail.ru

*The article is of a review nature and contains up-to-date information on modern data on the pathogenesis of melasma. It is noted that in addition to the classical factors that cause melasma, including genetic background, female sex hormones, drugs, UV radiation, exposure to IR and VL rays has been found to cause pigmentation. VL affects the formation of hyperpigmentation, especially in individuals of phototype III and above. In addition, it causes ROS formation, erythema, and DNA damage as a result of ROS production, which play an important role in the pathogenesis of photodermatoses, including solar urticaria, chronic actinic dermatitis, phototoxic and photoallergic skin reactions, and porphyrias. In addition to VL, IR appears to trigger melanogenesis through activation of the endothelin B receptor and mitogen-activated protein kinase, an extracellular signal-regulated kinase.*

**Key words:** hyperpigmentation, pathogenesis, UV radiation, VL radiation, IR radiation



# 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.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>



<sup>1</sup> Санкт-Петербургский  
государственный  
университет

<sup>2</sup> Военно-медицинская  
академия  
им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Кожно-  
венерологический  
диспансер № 10 –  
Клиника дерматологии  
и венерологии,  
Санкт-Петербург

# Опыт применения гуселькумаба при псориазе и коморбидной депрессии

И.С. Владимирова, к.м.н.<sup>1, 2, 3</sup>, А.Ю. Бермас<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Владимирова, ivladimirva@rambler.ru

Для цитирования: Владимирова И.С., Бермас А.Ю. Опыт применения гуселькумаба при псориазе и коморбидной депрессии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 82–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-82-90

*Психические расстройства при псориазе стали предметом активного изучения последние годы. Распространенность коморбидной депрессии среди больных псориазом довольно высока, в случаях более тяжелого псориаза еще выше. Ранее считалось, что за эту ассоциацию в первую очередь ответственны стигматизирующие переживания. Однако в настоящее время накапливаются данные о том, что перекрывающиеся биологические механизмы способствуют тесной связи псориаза и депрессии. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов присутствуют при псориазе и депрессии. Это указывает на то, что воспаление может представлять собой патофизиологическую связь между обоими заболеваниями. Важно отметить, что у больных псориазом не всегда очевидны депрессивные проявления, в то время как они многое определяют в прогнозе, течении заболевания и в выборе терапии. Лечение системными биологическими препаратами направлено на устранение клинических проявлений, но также они могут играть важную роль в снижении сопутствующих депрессивных симптомов у пациентов с псориазом. Представлен клинический случай пациента с тяжелым течением псориаза и коморбидной депрессией, на фоне которой пациент отказывался от проведения терапии. В ходе наблюдения за пациентом были использованы шкалы-опросники для диагностики депрессии. В статье обсуждается влияние депрессии на течение псориаза и выбор эффективной терапии. Представлено описание наблюдения пациента с тяжелым течением псориаза, коморбидной депрессией и эффективность гуселькумаба (ингибитора ИЛ-23) в данном вопросе.*

**Ключевые слова:** псориаз, депрессия, гуселькумаб, ингибитор ИЛ-23, биологическая терапия, эффективность

**П**сориаз – хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание с ярко выраженной генетической предрасположенностью [1], которое тесно связано с сопутствующими психическими заболеваниями, такими как депрессия и тревожные расстройства [2, 3]. Распространенность псориаза во всем мире составляет около 2%, но варьирует в зависимости от региона, с более низкими показателями в азиатской и некоторых африканских популяциях и до 11% в европеоидной и скандинавской популяциях [4–7]. У 30% пациентов развиваются патологические изменения опорно-двигательного аппарата [8]. Помимо поражения суставов, для дерматоза характерны целый ряд коморбидностей, в том числе метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания [9], сахарный диабет, неалкогольная жировая дистрофия печени, ожирение, воспалительные заболевания кишечника [10–12]. Психические расстройства при псориазе стали предметом активного изучения последние годы.

Депрессия является частым сопутствующим заболеванием псориаза [13]. Скрининг пациентов с псориазом,

обращающихся за помощью в дерматологические клиники, показал, что уровень распространенности клинической депрессии составляет примерно 12–13% по кодам Международной классификации болезней (МКБ) [14, 15]. Однако в зависимости от методологии скрининга депрессивные симптомы обнаруживаются у 28–55% пациентов с псориазом [15, 16]. Тревожные расстройства преобладают у 7–48% больных псориазом [16, 17]. Стало очевидным, что одним из факторов, способствующих их формированию, является общность звеньев патогенеза дерматоза и коморбидных психических расстройств, особенно депрессии [17, 18]. Цитокиновая гипотеза подтверждает эту связь. Многие исследования показали, что уровни некоторых цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 6, в плазме и центральной нервной системе (ЦНС) повышены и могут способствовать развитию психических заболеваний. У больных псориазом хроническое и системное воспаление, опосредованное цитокинами, может индуцировать биохимические и физиологические изменения в ЦНС, ведущие к депрессии. Однако природа этого ме-



ханизма не до конца изучена [18]. У пациентов с псориазом вероятность развития депрессии в 1,5 раза выше, чем у пациентов без псориаза (отношение шансов 1,57; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,40–1,76). У пациентов с псориазом суицидальные мысли встречаются в два раза чаще, чем у остальных людей, – 17,3 и 8,2% соответственно ( $p < 0,001$ ). Кроме того, среди пациентов, страдающих псориазом, по сравнению с остальными выше показатель самоубийств [17, 18]. У пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией наблюдается более высокая частота сексуальной дисфункции: 53,7 и 17,5% соответственно ( $p < 0,001$ ). У пациентов с псориазом и депрессией уровень сексуальной дисфункции оказывается выше, чем у пациентов с псориазом, но без депрессии [18].

Важно отметить, что у больных псориазом не всегда очевидны депрессивные проявления, в то время как их наличие во многом определяет прогноз, течение заболевания и выбор терапии. Для диагностики и наблюдения за развитием депрессивных расстройств у больного псориазом в динамике и их регрессом на фоне проводимой терапии нами были использованы шкалы и опросники, рассмотренные в настоящей статье.

*Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)* разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г., относится к опросникам для самозаполнения, предназначена для выявления клинически значимой тревоги и депрессии у амбулаторных пациентов. Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой подшкале (Д и Т) в отдельности: 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия [19].

*Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS)* используется для количественной оценки состояния пациентов с депрессивными расстройствами до, во время и после лечения (в динамике). Применяется и в клинических испытаниях и является стандартом для определения эффективности медикаментозных средств в лечении депрессивных расстройств. Суммарный балл высчитывают по 17 первым пунктам, четыре последних пункта шкалы (с 18 по 21) используются для оценки дополнительных симптомов депрессии и определения подтипов депрессивного расстройства. Чем выше балл, тем тяжелее депрессивное расстройство [20].

*Шкала Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale, MADRS)* основана на шкале оценки психопатологии – стандартной скрининговой шкале для общего выявления основных типов психопатологических расстройств. В шкале выделены 17 пунктов, ассоциированных с расстройствами депрессивного спектра, которые были валидизированы на конвергентную и дискриминативную значимость, в результате чего отобрали 10 наиболее чувствительных утверждений. Данные 10 вопросов оцениваются от 0 до 6 баллов. Чем тяжелее состояние пациента, тем больший балл ему присваивается. Общая оценка тяжести депрессивных расстройств по шкале варьирует от 0 до 60 баллов и снижается при улучшении состояния [21].

*Опросник депрессии Бека (Beck's Depression Inventory, BDI)* включает 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из четырех-пяти утверждений, соответствующих специфическим проявлениям депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В зависимости от степени выраженности симптома каждому пункту присвоены значения от 0 до 3 баллов. Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 баллов в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл варьирует от 0 до 62 и снижается по мере улучшения состояния [22].

*Опросник о состоянии здоровья пациента (The Patient Health Questionnaire, PHQ-9)* в популяционной группе используется в качестве инструмента скрининга и диагностики расстройств психического здоровья, депрессии, тревоги, злоупотребления алкоголем, нарушения пищевого поведения, соматоформных расстройств. Состоит из девяти пунктов с вариацией из четырех возможных ответов на каждый пункт. Каждый ответ оценивается от 0 до 3 баллов, на основе которых определяется выраженность депрессии. Если пациент набирает минимальное количество баллов (0–4), то депрессия является минимально выраженной, если максимум (20–27) – депрессия крайне тяжелая. PHQ существует на более чем 20 языках. Как исходная анкета о состоянии здоровья пациента, так и более поздние варианты являются общедоступными; для использования или копирования мер не требуется никаких сборов или разрешений [23, 24].

*Колумбийская суицидальная шкала (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS)* – клиническая шкала, применяемая для оценки тяжести суицида и суицидального риска. Создана коллективом авторов: К. Posner, М.А. Oquendo, М. Gould, В. Stanley и М. Davies в 2007 г. Шкала состоит из четырех модулей: суицидальные идеи, интенсивность суицидальных идей, суицидальное поведение, реальная/потенциальная опасность суицидальных попыток. Оценка тяжести суицидальных идей 3 балла и выше свидетельствует о серьезном риске суицида. Оценка 5 баллов, а также любые выявленные суицидальные действия означают наличие крайне высокого риска и абсолютной необходимости urgentных терапевтических мероприятий и госпитализации. Раздел «интенсивность суицидальных идей» позволяет более точно оценить тяжесть состояния, а также спрогнозировать его динамику. Здесь очень важны пункты, отражающие способность контроля, наличие сдерживающих факторов и оснований для совершения суицида. Безусловным достоинством шкалы является возможность ретроспективной оценки прежних эпизодов, связанных с повышенным риском суицида. Это очень важно с практической точки зрения, поскольку дает дополнительную возможность моделировать развитие актуальной ситуации у больного. Но, пожалуй, самое важное практическое значение Колумбийской шкалы заключается в том, что она, по сути, является своеобразной дорожной картой для обследования и оценки суицидального пациента [25].

Известно, что лечение среднетяжелых и тяжелых форм псориаза требует назначения системной генно-инженер-

ной биологической терапии. Однако данных об эффектах тех или иных системных биологических препаратов, применяемых при псориазе и коморбидной депрессии, недостаточно. Было обнаружено, что психические показатели SF-36 улучшились после лечения устекинумабом [26] и бродалумабом по сравнению с плацебо (исследование фазы II) [27] и секукинумабом по сравнению с эфирами fumarовой кислоты (исследование PRIME) [28]. Клинические исследования псориаза, посвященные изучению различных терапевтических средств, показали улучшение течения депрессии при противовоспалительной терапии [29–33]. Однако данные в этой области относительно скудны, так как лишь немногие опорные исследования на сегодняшний день использовали психометрические шкалы для оценки качества жизни в целом и депрессивных симптомов в частности.

Представляем пациента с тяжелым течением псориаза, сопутствующей тяжелой депрессией и успешным применением ингибитора ИЛ-23 без назначения антидепрессантов.

## Клинический случай

Пациент 46 лет с диагнозом «распространенный блестящий псориаз, тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение» обратился на консультацию с жалобами на распространенные высыпания, в том числе с поражением кожи лица, ушных раковин, заушных областей, кистей – так называемых косметически значимых локализаций, сопровождающиеся выраженным зудом, подавленностью, сниженным настроением, нарушение сна.

Болен с 2001 г. на протяжении 22 лет. Впервые высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей отметил в возрасте 24 лет. Получал амбулаторное и стационарное лечение дезинтоксикационными препаратами, гепатопротекторами, топическими глюкокортикостероидами, ПУВА-терапию с незначительным эффектом. В 2015 г. диагностирован псориазический артрит. Лечение не назначалось. Самостоятельно использовал наружные глюкокортикостероидные препараты, с незначительным эффектом. Кожный процесс неуклонно прогрессировал. С 2017 г. пациент неоднократно был госпитализирован, получал лечение дезинтоксикационными препаратами, ПУВА-терапию,

наружное лечение, с незначительным эффектом. В связи с неэффективностью проводимого лечения, появлением депрессивной симптоматики пациент самостоятельно отказался от получения медицинской помощи и проведения какой-либо терапии. На фоне усугубления психического состояния, нарастания симптомов депрессии, прогрессирования псориазического процесса пациент бросил работу, перестал общаться с близкими, изолировался от семьи. В феврале 2020 г. по настоянию жены обратился на прием в кожно-венерологический диспансер (КВД) № 10, где было рекомендовано системное лечение биологическими препаратами. Из-за боязни побочных эффектов, неэффективности предшествующей терапии пациент от лечения отказался. Через 10 дней был госпитализирован в городской КВД, где ему был назначен метотрексат в дозе 20 мг в неделю – три инъекции, далее в дозе 15 мг в неделю, который получал на протяжении трех месяцев, с незначительным эффектом. Из-за плохой переносимости пациент самостоятельно отменил терапию метотрексатом, далее лечение не проводил.

В марте 2020 г. отметил рецидив высыпаний, которые постепенно распространялись на протяжении полугода. Помимо поражения туловища и конечностей, папулы и бляшки впервые возникли на коже лица, в связи с чем пациент самостоятельно использовал топический бета-метазон в комбинации с салициловой кислотой, топические ингибиторы кальциневрина, с незначительным эффектом.

При обращении к дерматовенерологу отмечено удовлетворительное состояние, сознание ясное, фон настроения снижен, речь замедленная, мимика печальная, проговаривает идеи малоценности, мышление замедленное по темпу, память, интеллект без нарушений, внимание ослаблено, критика к состоянию достаточная, масса тела 102,7 кг, рост 180 см, окружность талии 124 см, индекс массы тела 31. Кожный процесс носил распространенный характер, захватывал кожу лица в области лба, височных, заушных областей, шеи, волосистой части головы, туловища, разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей. Поражение кожи было представлено псориазическими бляшками ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией, шелушением на поверхности (рис. 1). PASI (Psoriasis Area and Severity



Рис. 1. Пациент с тяжелым течением псориаза и коморбидной депрессией до лечения гуселькумабом: А – лицо; Б – туловище; В – нижние конечности



Index) на момент обращения составил 32,4 балла, BSA (Body Surface Area) – 40%, sPGA (Static Physician Global Assessment) – 4 балла, интенсивность зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 8/10 баллов, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – 30 баллов. Для диагностики депрессии использовали диагностические шкалы депрессии: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) – 10/17 – субклинически выраженная депрессия/клинически выраженная тревога; шкала депрессии Гамильтона (HDRS) – 28 баллов – депрессивное расстройство тяжелой степени; шкала депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS) – 30 баллов – умеренный депрессивный эпизод; шкала депрессии Бека (BDI) – 32 балла – явно выраженная депрессивная симптоматика, не исключена эндогенность; PHQ-9 – опросник здоровья пациента – 21 балл – крайне тяжелая депрессия; Колумбийская суицидальная шкала (C-SSRS) – неинформативна/неприменима (пациент отказался отвечать на вопросы анкеты). Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – в пределах нормы, в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 7,2 ммоль/л (5,2), триглицериды – 3,19 (1,7) ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 4,54 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 4,92 ммоль/л (< 4), С-реактивный белок (СРБ) – 29,6 (< 5), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 71 ед/л (1–42), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 50 ед/л (1–38), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 120 ед/л (1–38).

В связи с тяжестью процесса пациенту назначен ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб по стандартной схеме. К четвер-

той неделе лечения отмечено значительное уменьшение интенсивности зуда – до 2 баллов по ВАШ, снижение PASI до 10,2, BSA – до 20%, sPGA – до 2 баллов (легкое), улучшение качества жизни пациента по DLQI – 7 баллов. Полное очищение кожных покровов было достигнуто к восьмой неделе терапии (рис. 2). Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – в пределах нормы, в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 5,1 ммоль/л (5,2), триглицериды – 1,71 (1,7) ммоль/л, ЛПНП – 2,89 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 3,74 ммоль/л (< 4), СРБ – 4,7, АЛТ – 28 ед/л (1–42), АСТ – 31 ед/л (1–38), ГГТП – 37 ед/л (1–38).

Пациент получает лечение гуселькумабом по настоящее время. Достигнута полная ремиссия кожного процесса, PASI – 100%. Отмечается отсутствие симптомов депрессии по шкалам: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) – 5/7 – отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии; шкала депрессии Гамильтона (HDRS) – 7 баллов – норма; шкала депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS) – 15 баллов – отсутствие депрессивного эпизода; шкала депрессии Бека (BDI) – 9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов; PHQ-9 – опросник здоровья пациента – 3 балла – минимальная депрессия; Колумбийская суицидальная шкала (C-SSRS) – неинформативна/неприменима (пациент отказался отвечать на вопросы анкеты).

На фоне лечения гуселькумабом симптомы депрессии к восьмой неделе терапии отсутствовали по всем диагностическим шкалам без назначения системных антидепрессантов.



Рис. 2. Пациент с тяжелым течением псориаза и коморбидной депрессией (восьмая неделя терапии гуселькумабом): А – вид сзади; Б – вид сбоку



## Обсуждение

Психические заболевания при псориазе, одном из наиболее распространенных дерматозов, в последние годы наблюдаются часто. Так, A. Armstrongetal в крупнейшем исследовании (Clear About Psoriasis), включившем 8338 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом из 31 страны мира, получили следующие данные: 38% больных псориазом страдают психическими заболеваниями, ассоциированными с псориазом, 25% имеют тревожные нарушения, 24% – депрессию, 16% избегают общества [34]. В данном исследовании оценивали удовлетворенность лечением: 56% были удовлетворены, 24% были не уверены и 20% были недовольны. Была очевидна корреляция между удовлетворенностью лечением и наличием чистой/почти чистой кожи. Большинство пациентов не знали, что чистая/почти чистая кожа – реалистичная цель лечения: 56% не согласились с утверждением, что в будущем можно добиться чистой/почти чистой кожи. Также пациентов, которые уже достигли чистой/почти чистой кожи с помощью текущего лечения, попросили ретроспективно сообщить, считали ли они, что цель лечения достижима, до фактического ее достижения: 53% не верили, что чистая/почти чистая кожа возможна, пока не испытали это на себе. Среди пациентов, которые сами сообщили о чистой/почти чистой коже, почти три четверти начали текущую эффективную терапию в течение более чем одного года после постановки диагноза, а 28% назначали текущую терапию в течение более чем пяти лет после постановки диагноза [34], что наблюдалось у представленного нами пациента.

Чтобы проследить подход к воспалению, возможно, стоит изучить псориазический артрит [35]. Пациенты с псориазом и псориазическим артритом характеризуются дополнительной физической инвалидностью, и в среднем показатели коморбидной депрессии у них значительно выше [36], чем у пациентов без этого заболевания ( $p = 0,002$ ), что наблюдалось у представленного нами пациента. Это согласуется с мнением о том, что периферические воспалительные процессы представляют собой основной связующий механизм между псориазом и депрессией. Аргумент о том, что наложение псориаза и депрессии связано с системным воспалением, лежащим в основе обоих состояний, подразумевает, что по мере того, как психические симптомы и симптомы псориаза улучшаются на фоне терапии, уменьшается и воспалительная нагрузка. В некоторых исследованиях изучали развитие воспалительных маркеров при биологической терапии псориаза. Одним из маркеров, который неоднократно оценивали и уровень которого снижался в ходе лечения, является СРБ [37, 38]. Показатель СРБ у представленного пациента был 29,66 мг/л до назначения гуселькумаба, на восьмой неделе терапии снизился до 4,7 мг/л.

Важным симптомом псориаза является зуд. Степень его выраженности у пациентов с псориазом коррелирует с тяжестью депрессии ( $p = 0,034$ ). У представленного нами пациента интенсивность зуда по ВАШ составляла 8/10 баллов, что подтверждает данные исследований [38].

Другие коморбидные заболевания при псориазе могут служить неблагоприятным прогностическим фактором развития депрессии. Возможным кандидатом может быть ожирение, поскольку оно является фактором риска возникновения псориаза, усугубляет существующий псориаз [39, 40] и само по себе связано с системным воспалением [41], а также с депрессией [42]. Ожирение характеризуется высоким уровнем ключевых цитокинов патогенеза псориаза – ИЛ-17 и ИЛ-23 [43, 44] и является негативным предиктором эффективности терапии псориаза [45]. В ходе анализа данных, полученных при наблюдении за 19 372 пациентами с различными иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, включая псориаз и псориазический артрит, установлено, что вероятность неэффективности терапии у пациентов с ожирением достигает 60% (относительный риск 1,60; ДИ 95% 1,39–1,83) [46]. У представленного нами пациента диагностировано ожирение первой степени (индекс массы тела 31), что, в свою очередь, усугубило течение и псориаза, и депрессии. Однако ответ на проводимую терапию ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом был достаточно высоким.

Клинические исследования псориаза, посвященные изучению различных терапевтических средств, показали улучшение течения депрессии при системной противовоспалительной терапии. Однако данные в этой области относительно скудны, так как лишь в немногих опорных исследованиях на сегодняшний день использовали психометрические шкалы для оценки качества жизни в целом и депрессивных симптомов в частности [47, 48]. Исследования с использованием дерматологического индекса качества жизни (DLQI) последовательно показали, что системная терапия, особенно биологическими агентами, в целом превосходит плацебо в улучшении качества жизни, связанного с кожей. Эти данные свидетельствуют об улучшении психологического самочувствия на фоне терапии; однако у одной трети пациентов с положительным результатом скрининга на депрессию или тревогу были обнаружены невысокие баллы по DLQI, что иллюстрирует недостаточность DLQI как единственного инструмента скрининга [48].

Одним из распространенных инструментов для оценки симптомов тревоги и депрессии в клиническом контексте является госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Эту шкалу использовали, например, в исследованиях PHOENIX, AMAGINE-1 [49], VOYAGE [50], в которых сообщалось о значительном улучшении симптомов тревоги и депрессии на фоне лечения устекинумабом, бродалумабом и гуселькумабом соответственно по сравнению с группами плацебо. Еще одним хорошо известным методом оценки депрессивных симптомов является шкала депрессии Бека (BDI). Эту шкалу использовали в двух более ранних исследованиях по оценке эффективности этанерцепта [51, 52] и отмечали улучшение показателей BDI в течение курса лечения [53]. Кроме того, противовоспалительное лечение продемонстрировало антидепрессивный эффект у пациентов с воспалительными заболеваниями. В нашей работе мы расширили перечень инструментов для оценки симптомов депрессии, используя шесть шкал опросников депрессии. В ре-





зультате по всем депрессивным шкалам зафиксированы максимальные показатели депрессии, за исключением Колумбийской суицидальной шкалы (C-SSRS), которая оказалась в нашем случае неинформативна/неприменима, так как пациент отказался отвечать на вопросы анкеты.

Стоит отметить, что широкий скрининг пациентов с псориазом на наличие психических расстройств и проблем с психическим здоровьем в целом еще не получил должного развития [54]. Одной из причин, препятствующих скринингу пациентов с псориазом на сопутствующие психологические расстройства, может быть то, что направление к психиатру часто затруднено и связано с длительным ожиданием; следовательно, некоторые дерматологи могут не узнать, что их пациенты нуждаются в психологической помощи. Другим фактором, объясняющим отсутствие скрининга в клинической практике, может быть отсутствие установленного инструмента скрининга для оценки сопутствующих психических заболеваний, который последовательно рекомендуется. Инструментом для дерматологической практики, рекомендованным, по крайней мере, Немецкой национальной конференцией по здравоохранению при псориазе, является тест с двумя вопросами (PHQ-2) [55–57]. Если пациенты отвечают «да» на оба вопроса, показано направление к лечащему врачу или, предпочтительно, к психиатру или психотерапевту для клинического выявления формальных диагностических критериев. Однако, насколько нам известно, этот инструмент скрининга не использовали ни в одном из исследований лечения.

При назначении системной биологической терапии дерматолог должен учитывать, что назначать блокаторы рецепторов ИЛ-17 и низкомолекулярного апремиласта пациентам с депрессией и/или суицидальными мыслями (в анамнезе) требуется с осторожностью [58].

В представленном клиническом случае у пациента на фоне применения системной биологической терапии ингибитором ИЛ-23 (гуселькумабом) отмечено полное

разрешение высыпаний и отсутствие депрессивной симптоматики. Выбор препарата из группы ингибиторов ИЛ-23 в данном случае был обусловлен ранее полученными данными по эффективности применения гуселькумаба у больных псориазом. Улучшение показателей по всем депрессивным шкалам, используемым в исследовании, у пациента было ассоциировано с разрешением псориазических высыпаний на коже лица, туловища и конечностей.

### Заключение

Представленный клинический случай подтверждает высокую эффективность (достижение стойкой ремиссии) и безопасность применения гуселькумаба, что существенно меняет качество жизни в положительную сторону. Важно отметить, что у больных псориазом не всегда очевидны депрессивные проявления, в то время как многие из них осознают прогноз, течение заболевания и выбор терапии. Тревожно-депрессивные расстройства усугубляют тяжесть течения псориаза, степень социальной и трудовой дезадаптации пациента. Будущие исследования должны будут способствовать консенсусу по конкретным инструментам скрининга для обеспечения сопоставимости между исследованиями и клинической практикой. Установление комплексного скрининга на психическую коморбидность необходимо в дерматологической практике. С учетом такого большого количества сопутствующих психических заболеваний интегративное ведение пациентов с псориазом в дерматологической практике имеет важное значение. Препарат гуселькумаб (ингибитор ИЛ-23) показал высокую эффективность при тяжелом течении псориаза с сопутствующей депрессией с достижением полного очищения от псориазического процесса к восьмой неделе терапии и полного устранения симптомов депрессии без дополнительного назначения антидепрессантов. ●

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 1475.
2. Tribo M.J., Turroja M., Castano-Vinyals G., et al. Patients with moderate to severe psoriasis associate with higher risk of depression and anxiety symptoms: results of a multivariate study of 300 Spanish individuals with psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 2019; 99: 417–422.
3. Kurd S.K., Troxel A.B., Crits-Christoph P., Gelfand J.M. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch. Dermatol.* 2010; 146: 891–895.
4. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133: 377–385.
5. Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35: 633–639.
6. Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis prevalence among adult in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70: 512–516.
7. Danielsen K., Olsen A.O., Wilsgaard T., Furberg A.S. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 1303–1310.
8. Wu J.J., Nguyen T.U., Poon K.T., Herrington L.J. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67: 924–930.
9. Boehncke W.H. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Front. Immunol.* 2018; 9: 579.



10. Круглова Л.С., Пушкина А.В., Хотко А.А. Псориаз и психиатрическая коморбидность (обзор литературы). Фарматека. 2019; 8: 8–12.
11. Edson-Heredia E., Zhu B., Lefevre C., et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 955–963.
12. Amin M., Lee E.B., Tsai T.F., Wu J.J. Psoriasis and co-morbidity. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100 (3): adv00033.
13. Lamb R.C., Matcham F., Turner M.A., et al. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176: 1028–1034.
14. Dalgard F.J., Gieler U., Tomas-Aragones L., et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135: 984–991.
15. Dowlatshahi E.A., Wakkee M., Arends L.R., et al. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134: 1542–1551.
16. Fleming P., Bai J.W., Pratt M., et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: a systematic review of observational studies and clinical trials. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31: 798–780.
17. Patel N., Nadkarni A., Cardwell L.A., et al. Psoriasis, depression, and inflammatory overlap: a review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017; 18: 613–620.
18. Korman A.M., Hill D., Alikhan A., Feldman S.R. Impact and management of depression in psoriasis patients. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17: 147–152.
19. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67 (6): 361–370.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1960; 23 (1): 56–62.
21. Montgomery S.A., Asberg M.A. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Med. Psychol.* 1979; 134: 382–389.
22. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., et al. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1961; 4: 561–571.
23. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J. Gen. Intern. Med.* 2001; 16 (9): 606–613.
24. Новицкий М.А., Шнайдер Н.А., Бугай В.А., Насырова Р.Ф. Применение параметрических и опросниковых методов исследования депрессивных и тревожных расстройств при шизофрении. *Доктор.Ру.* 2021; 20 (5): 55–61.
25. Posner K., Oquendo M.A., Gould M., et al. Columbia classification algorithm of suicide assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am. J. Psychiatry.* 2007; 164 (7): 1035–1043.
26. Lebowitz M., Papp K., Han C., et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162: 137–146.
27. Papp K.A., Leonardi C., Menter A., et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1181–1189.
28. Sticherling M., Mrowietz U., Augustin M., et al. Secukinumab superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. *Br. J. Dermatol.* 2017; 177: 1024–1032.
29. Langley R.G., Feldman S.R., Han C., et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63: 457–465.
30. Gordon K.B., Armstrong A.W., Han C., et al. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the phase 3 VOYAGE 2 study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32: 1940–1949.
31. Papp K.A., Reich K., Paul C., et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2016; 175: 273–286.
32. Wittenberg G.M., Stylianou A., Zhang Y., et al. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol. Psychiatry.* 2020; 25: 1275–1285.
33. Kappelman N., Lewis G., Dantzer R., et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol. Psychiatry.* 2018; 23: 335–343.
34. Armstrong A., Jarvis S., Boehncke W.H., et al. Patient perceptions of clear/almost clear skin in moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the clear about psoriasis worldwide survey. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (12): 2200–2207.
35. Boehncke W.H. Psoriasis and psoriatic arthritis: flip sides of the coin? *Acta Derm. Venereol.* 2016; 96: 436–441.
36. Asahina A., Umezawa Y., Yanaba K., Nakagawa H. Serum C-reactive protein levels in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: long-term differential effects of biologics. *J. Dermatol.* 2016; 43 (7): 779–784.
37. Gkalpakiotis S., Arenbergerova M., Gkalpakioti P., et al. Long-term impact of adalimumab therapy on biomarkers of systemic inflammation in psoriasis: results of a 2 year study. *Dermatol. Ther.* 2020; 33: e14110.
38. Wu C.Y., Chang Y.T., Juan C.K., et al. Depression and insomnia in patients with psoriasis and psoriatic arthritis taking tumor necrosis factor antagonists. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3816.
39. Murray M.L., Bergstresser P.R., Adams-Huet B., Cohen J.B. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34 (2): 140–144.
40. Jensen P., Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology.* 2016; 232: 633–639.

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%)<sup>1-2,\*</sup>**

Тремфрея обеспечивает **устойчивый эффект**: более **80%** пациентов удерживают ответ по PASI 90 через 5 лет терапии<sup>3</sup>

**Благоприятный профиль безопасности в течение 5 лет**: отсутствие признаков тяжелых инфекций, активации латентной туберкулезной инфекции, ВЗК<sup>3</sup>

Реклама

\* 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. Инфекции.** 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.



41. Pona A., Haidari W., Kolli S.S., Feldman S.R. Diet and psoriasis. *Dermatol. Online J.* 2019; 25 (2): 13030/qt1p37435s.
42. Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F., et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010; 67: 220–229.
43. Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases. *J. Clin. Med.* 2017; 6 (7): 68.
44. Sumarac-Dumanovic M., Stevanovic D., Ljubic A., et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int. J. Obes. (Lond).* 2009; 33 (1): 151–156.
45. Chiricozzi A., Gisondi P., Girolomoni G. The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20 (7): 863–872.
46. Singh S., Facciorusso A., Singh A.G., et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in patients with select immunemediated inflammatory diseases: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2018; 13 (5): e0195123.
47. Norris D., Photiou L., Tacey M., et al. Biologics and dermatology life quality index (DLQI) in the Australasian psoriasis population. *J. Dermatolog. Treat.* 2017; 28 (8): 731–736.
48. Mermin D., Boursault L., Milpied B., et al. DLQI as a major criterion for introduction of systemic agents in patients with mild psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30: 1961–1964.
49. Papp K., Reich K., Paul C., et al. Improvements in depression and anxiety with brodalumab therapy in AMAGINE-1, a phase 3 study for moderate to severe plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74: AB254.
50. Reich K., Armstrong A.W., Foley P., et al. Maintenance of response through up to 4 years of continuous guselcumab treatment of psoriasis in the VOYAGE 2 phase 3 study. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020; 21: 881–890.
51. Tying S., Gottlieb A., Papp K., et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006; 367: 29–35.
52. Gelfand J.M., Kimball A.B., Mostow E.N., et al. Patient-reported outcomes and health-care resource utilization in patients with psoriasis treated with etanercept: continuous versus interrupted treatment. *Value Health.* 2008; 11: 400–407.
53. Menter A., Augustin M., Signorovitch J., et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62: 812–818.
54. Dalgard F.J., Svensson A., Gieler U., et al. Dermatologists across Europe underestimate depression and anxiety: results from 3635 dermatological consultations. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179: 464–470.
55. Radtke M.A., Mrowietz U., Feuerhahn J., et al. Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2015; 13: 674–690.
56. Whooley M.A., Avins A.L., Miranda J., Browner W.S. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J. Gen. Intern. Med.* 1997; 12: 439–445.
57. Wohlrab J., Fiedler G., Gerdes S., et al. Recommendations for detection of individual risk for comorbidities in patients with psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2013; 305: 91–98.
58. Lebowitz E., Lebowitz M. Review of suicide and depression in psoriasis and management of suicide warnings in patients treated with psoriasis drugs. *SKIN.* 2019; 3: 72–81.

## Experience with Guselcumab in Psoriasis and Comorbid Depression

I.S. Vladimirova, PhD<sup>1, 2, 3</sup>, A.Yu. Bermas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg

<sup>3</sup> Dermatovenerologic Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, Saint Petersburg

Contact person: Irina S. Vladimirova, ivladimirva@rambler.ru

*Mental disorders in psoriasis have become the subject of active study in recent years. The prevalence of comorbid depression among patients with psoriasis is quite high, in cases of more severe psoriasis even higher. It was previously believed that stigmatizing experiences were primarily responsible for this association. However, evidence is now accumulating that overlapping biological mechanisms contribute to the close association between psoriasis and depression. Elevated levels of pro-inflammatory cytokines are present in psoriasis and depression, indicating that inflammation may represent a pathophysiological link between both diseases. It is important to note that in patients with psoriasis, depressive manifestations are not always obvious, while they determine a lot in the prognosis, course of the disease, and in the choice of therapy. Treatment with systemic biologics is aimed at reversing the clinical manifestations, but they may also play an important role in reducing concomitant depressive symptoms in patients with psoriasis. We present a patient with severe psoriasis and comorbid depression, against which the patient refused therapy. In the course of monitoring the patient, questionnaire scales were used to diagnose depression. In the article, we discuss the impact of depression on the course of psoriasis and the choice of effective therapy. A description of the observation of a patient with severe psoriasis, comorbid depression and the effectiveness of guselcumab (an IL-23 inhibitor) in this matter is presented.*

**Key words:** psoriasis, depression, guselcumab, IL-23 inhibitor, biological therapy, efficacy



# XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя


Памяти академика РАН Савельевой Г.М.

27–29 сентября 2023 года



МВЦ «КРОКУС ЭКСПО», МО, Г. КРАСНОГОРСК,  
УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20, 3 ПАВ., 4 ЭТ.,  
КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20 ЗАЛ)

## В РАМКАХ ФОРУМА

- XIII Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
- Конференция Лиги акушерок России
- Конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья» (с трансляцией)
- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»
-  XXV Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии  
**Охрана здоровья матери и ребенка – 2023**

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушерок России



Подробнее на сайтах [mother-child.ru](http://mother-child.ru) и [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)

 МЕДИ Экспо



<sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва

<sup>3</sup> Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва

## Оральный мукозит как осложнение противоопухолевой терапии: современные представления о патогенезе, профилактике и подходах к лечению

Е.А. Шатохина, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>, Н.С. Логачева<sup>1</sup>, З.В. Конова, к.м.н.<sup>2</sup>, Л.А. Кузьмина, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Евгения Афанасьевна Шатохина, e.a.shatokhina@gmail.com

Для цитирования: Шатохина Е.А., Логачева Н.С., Конова З.В., Кузьмина Л.А. Оральный мукозит как осложнение противоопухолевой терапии: современные представления о патогенезе, профилактике и подходах к лечению. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 92–100.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-92-100

*Оральный мукозит (ОМ) является осложнением противоопухолевого лечения, возникает на фоне традиционной и таргетной химиотерапии в 20–40% случаев, при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) развивается у более чем 80% пациентов и у 90–99% пациентов, получающих лучевую терапию при онкологических заболеваниях головы и шеи. Применение ТГСК значительно расширилось в последние годы, вместе с этим увеличились определенные риски, связанные с побочными эффектами высокодозной химиотерапии при кондиционировании перед алло-ТГСК. Успехи в понимании патогенетических основ развития поражения слизистых оболочек открыли новые терапевтические возможности в лечении мукозитов полости рта. Представленный клинический случай успешного комбинированного лечения ОМ у пациентки с острым миелоидным лейкозом, развившимся на фоне проведения противоопухолевой химиотерапии и алло-ТГСК. Предполагается взаимосвязь возникновения ОМ с ранее выполненными инъекциями дермального филлера и развитием аутоиммунного воспалительного синдрома, вызванного адъювантами (ASIA).*

**Ключевые слова:** оральный мукозит, токсичность противоопухолевой терапии, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, осложнение контурной пластики филлерами, аутоиммунный воспалительный синдром, вызванный адъювантами, ASIA

### Введение

В последнее время появляются новые препараты и терапевтические подходы в противоопухолевом лечении, расширяются показания для высокоэффективных методов, одним из которых является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Аллогенная ТГСК (алло-ТГСК) все чаще применяется у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, некоторыми солидными опухолями и аутоиммунными заболеваниями [1]. Как форма иммунотерапии, алло-ТГСК способствует достижению длительной ремиссии заболевания, но применение данного метода терапии ограничено высокой вероятностью развития тяжелых осложнений, обусловленных токсичностью высокодозной химиотерапии, инфекционными осложнениями и реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Оральный мукозит (ОМ) является осложнением противоопухолевого лечения, возникает на фоне традиционной и таргетной химиотерапии в 20–40% случаев, при аллогенной ТГСК развивается у более чем 80% пациентов и у 90–99% пациентов, получающих лучевую терапию при онкологических заболеваниях головы и шеи [2–5].

ОМ чаще всего возникает на ранних сроках после алло-ТГСК [6, 7] и развивается в результате прямого действия цитостатических препаратов на многослойный эпителий слизистой оболочки полости рта. Также это осложнение обусловлено нарушением функции иммунной системы и снижением слюноотделения. Нарушение регенерации поврежденных клеток эпителия приводит к образованию эрозий и язв полости рта, которые могут стать входными воротами для вирусных, грибковых и бактериальных



инфекций [6, 8]. Железодефицитная и  $V_{12}$ -дефицитная анемии усугубляют тяжесть мукозита [9].

Определенные трудности в дифференциальной диагностике существуют между ОМ, возникшим на фоне химиотерапии, и ОМ при РТПХ, которая является распространенным осложнением у пациентов после алло-ТГСК. В то время как РТПХ имеет аутоиммунную природу возникновения и, помимо слизистых полости рта, поражает различные системы органов, ОМ на фоне химиотерапии имеет ограниченную локализацию клинических проявлений. Частота и тяжесть РТПХ варьируются в зависимости от степени несовпадения основных антигенов гистосовместимости донора и хозяина, возраста донора и реципиента, а также режима предтрансплантационной подготовки [1]. Интенсивность и вид противоопухолевого лечения определяют тяжесть проявления мукозита. Существует взаимосвязь между различными режимами кондиционирования (предтрансплантационной химиотерапевтической подготовки) перед алло-ТГСК и тяжестью ОМ. Использование миелоаблативного режима кондиционирования приводит к наиболее высокой вероятности возникновения поражения слизистой ротовой полости [10].

Кроме того, известно, что у ряда генетически предрасположенных пациентов, выполнявших когда-либо инъекции филлером с гиалуроновой кислотой, наблюдаются усиленная сенсibilизация к компонентам в составе филлера и возникновение специфической иммунологической памяти. В этом случае противоопухолевая терапия может являться пусковым механизмом в провокации локального воспалительного процесса и, как следствие, развития ОМ [11].

### Патогенез

ОМ, возникающий на фоне химиотерапии, представляет собой процесс, включающий возникновение местных воспалительных реакций, усиление клеточного апоптоза и нарушение регенеративного потенциала клеток слизистого и подслизистого слоя полости рта. Сложную патогенетическую модель развития ОМ можно представить в виде пяти последовательных стадий, включающих фазу инициации (или первичного повреждения), ответ на первичное повреждение, передачу сигнала, изъязвление и заживление [12, 13].

**Инициация.** Повреждение слизистой начинается сразу после прямого действия высокодозной химиотерапии на структуры ДНК. Это приводит к клеточной гибели базальных эпителиоцитов и клеток подслизистого слоя. Вскоре после введения цитотоксических агентов, которые вызывают первичное повреждение тканей, опосредованное повышенным внутриклеточным уровнем активных форм кислорода (АФК), происходит образование свободных кислородных радикалов, которые повреждают соединительную ткань и стимулируют макрофаги [13, 15].

**Ответ на первичное повреждение.** Происходит активация ядерного фактора транскрипции (NF- $\kappa$ B), под воздействием которого возникает нарушение регуля-

ции генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов и апоптоз. Начинается активация таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1-бета (ИЛ-1 $\beta$ ), а также циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), индуцируемой NO-синтазой и супероксиддисмутазой, которые способствуют продолжительному повреждению слизистой оболочки [13]. В исследовании F. Paris и соавт. имеются данные, что уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  повышаются именно в подслизистом слое еще до первых морфологических и клинических проявлений мукозита и, как следствие, повреждение, апоптоз фибробластов, эндотелиальных клеток развиваются гораздо раньше гибели эпителиоцитов [14].

**Передача сигнала.** Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- $\alpha$ , дополнительно активирует NF- $\kappa$ B, который увеличивает выработку макрофагов, что приводит к порочному кругу механизма ОМ и продолжительной тканевой гибели с последующим изъязвлением эпителия полости рта в течение нескольких дней после окончания противоопухолевой терапии [13].

**Изъязвление.** Самая болезненная стадия для пациента. Язвы покрыты фибриновой псевдомембраной, которая является благоприятной средой для присоединения вторичной инфекции. Бактерии полости рта колонизируют клеточные стенки и активируют воспалительные клетки, такие как макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы, которые способствуют апоптозу и повреждению тканей, усугубляя клиническую картину мукозита [12, 13].

**Заживление.** Как правило, заживление язв происходит спустя две-три недели после окончания химиотерапии. Внеклеточный матрикс и подслизистые мезенхимальные клетки взаимодействуют с врожденными иммунными клетками, чтобы иницировать процесс заживления путем активации пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток. Также считается, что фибробласты и сосуды эндотелия синтезируют ЦОГ-2, которая стимулирует ангиогенез и помогает восстановлению подслизистого слоя. Кроме того, восстановление местного микробиома полости рта может играть важную роль при регенерации слизистой оболочки у пациентов с ОМ, вызванным химиотерапией [13].

### Клинические проявления орального мукозита

К наиболее частым клиническим проявлениям относятся воспалительные изменения в виде эритемы с изъязвлениями и атрофией слизистой оболочки полости рта, лихеноидные реакции, боль, нарушение вкуса и гипофункция слюнных желез. Гипосаливация приводит к кариесу зубов и кандидозным суперинфекциям, а склероатрофические проявления могут затруднять открывание рта [15]. При более тяжелых степенях появляются одиночные или сливающиеся язвы, оголенные или покрытые фибриновой пленкой. Самым тяжелым проявлением ОМ считается обширный некроз слизистых с высоким риском развития сепсиса и вероятным летальным исходом. На фоне клинических проявлений пациенты испытывают



значительные трудности в поддержании привычного режима питания, что приводит к потере веса и ухудшению нутритивного статуса [10, 16, 17]. Степень выраженности нежелательных явлений ОМ оценивают в соответствии с критериями токсичности шкалы NCI CTCAE ver 5.0 и критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. 1) [18–20].

## Факторы риска

Оценка факторов риска является важным аспектом предупреждения развития ОМ. Оцениваются вид и интенсивность проводимой химиотерапии, дозы химиопрепаратов, способ их введения, а также особенности пациента: пожилой возраст, пол (чаще у женщин), наличие сопутствующей патологии, санация ротовой полости. Оценивается также генетический полиморфизм, от которого зависит ответ на химиотерапию. Например, метаболизм метотрексата связан с ферментом метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR), имеющим два варианта полиморфизма. Сообщается, что при проведении профилактики РТПХ после алло-ТГСК метотрексатом у пациентов с хроническим миелолейкозом повышается риск развития мукозита при наличии варианта ТТ гена *MTHFR* [21].

Немаловажным аспектом служит соблюдение грамотной гигиены полости рта пациентом, так как микробиом ротовой полости может стимулировать воспалительную реакцию, которая усугубляет течение ОМ. Курящим пациентам рекомендован полный отказ от курения, так как никотиновое воздействие увеличивает риск развития мукозита при раке головы и шеи, а также при алло-ТГСК. Случаи простого герпеса в анамнезе у пациента, а также носительство вируса папилломы человека увеличивают риск развития ОМ после комбинации химиотерапевтического лечения и лучевой терапии [22]. Кандидозная инфекция может быть прогностическим фактором возникновения раннего и тяжелого мукозита после лучевой те-

рапии у пациентов с раком головы и шеи. Грибы рода *Candida* – сапрофиты полости рта, которые могут стать патогенными при местном или системном воздействии на слизистые оболочки (антибиотикотерапия). Кроме того, изменения в структуре слоя слизистой, вызванные мукозитом, часто позволяют бактериям и грибам проникать в поврежденные ткани и вызывать инфекции, увеличивая риск развития инфекционных процессов в полости рта [12, 23].

## Диагностика

Прежде чем приступать к тактике выбора лечения пациентов с ОМ, необходимо провести комплексное визуальное обследование слизистой ротовой полости, оценить наличие, распространенность воспалительных и изъязвленных областей, а также дать объективную оценку болевому синдрому. В сложных случаях рекомендовано провести биопсию слизистой оболочки для дальнейшего гистопатологического и иммунофлуоресцентного анализа, а также провести микробиологическое исследование с целью выявления инфекционных агентов [12, 20]. При междисциплинарном подходе с участием таких специалистов, как гематологи, дерматологи, стоматологи, лор-врачи, удается добиться наилучшего эффекта в лечении.

## Лечение и профилактика орального мукозита

Успехи в понимании патогенетических основ развития поражения слизистых оболочек открыли новые терапевтические возможности в лечении мукозитов полости рта. Наиболее часто цитируемым в настоящее время практическим руководством по профилактике и лечению ОМ являются клинические рекомендации, разработанные Международной ассоциацией специалистов в области сопроводительной терапии злокачественных новообразований, Международным сообществом онкологии полости рта (MASCC/ISOO) и Национальной комплексной

Таблица 1. Степени тяжести орального мукозита

Степень тяжести	Клинические проявления		
	NCI-CTCAE ver 5.0		ВОЗ
	клиническая	функциональная	
I	Эритема и болезненность слизистой	Бессимптомное течение или легкие проявления. Вмешательство не требуется	Болезненность, гиперемия слизистой
II	Бляшки и безболезненные изъязвления	Умеренный воспалительный процесс, небольшая болезненность. Показана щадящая диета	Наличие язв, но возможно принимать твердую пищу
III	Сливающиеся изъязвления или псевдомембранозные поражения кожи; небольшие кровотечения при повреждениях	Сильная боль, пероральное питание затруднено. Показано жидкое питание	Возможно принимать только жидкую пищу
IV	Некроз тканей	Значительные кровотечения; жизнеугрожающее состояние, показана срочная медицинская помощь	Питание невозможно
V	Летальный исход	Летальный исход	–





онкологической сетью (NCCN) (табл. 2). Большая часть этих рекомендаций основана на предыдущем опыте и недавних научных данных и посвящена профилактике и лечению ОМ. Профилактика и лечение включают в себя несколько ключевых принципов: щадящее питание, купирование болевого синдрома, деконтаминация флоры ротовой полости, профилактика гипосаливации, противовоспалительные и ранозаживляющие мероприятия [12, 20].

При I степени тяжести, когда ОМ проявляется лишь слабо выраженной эритемой и небольшой болезненностью, рекомендовано скорректировать питание до щадящего. Уменьшение и прекращение основной иммуносупрессивной терапии не требуются. С целью подавления повышенной кислотности рекомендованы ингибиторы протонной помпы или антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов перорально. Для местного применения используются топические глюкокортикостероиды (тГКС) среднего класса активности один раз в день семь – десять дней, раствор дексаметазона 0,5 мг/мл, 5 мл три раза в день в течение четырех недель или флуоцинонид 0,05% гель два-три раза в день семь – десять дней. При наличии в ротовой полости боли легкой степени рекомендуется полоскание рта мягкими растворами, не содержащими спирт (физиологическими растворами бикарбоната натрия 1% и хлорида натрия 0,9%, раствором перекиси водорода 3%, раствором бензидамина 0,6% четыре – шесть раз в день). При их недостаточной эффективности добавляют местные анестетики (например, раствор лидокаина 2% или раствор морфина 0,2%) [24].

При II степени тяжести клинических проявлений рекомендовано использование только мягких и жидких продуктов в рационе. При необходимости допускается уменьшение дозы иммуносупрессивной терапии. Для местного применения используются тГКС среднего (III) и высокого (IV) класса активности (гель с клобетазолом 0,05%) один-два раза в день семь – десять дней, раствор будесонида для ингаляций 0,5 мг/мл два раза в день на слизистые ротовой полости, не вдыхая. Топические ГКС возможно комбинировать с мазью, содержащей такролимус 0,1%, при поражении губ или использовать самостоятельно. Также рекомендован раствор преднизолона или метилпреднизолона в/в или в/м 0,5–1 мг/кг/сут до уменьшения клинических проявлений до I степени тяжести ОМ и затем продолжение курса еще три недели [12, 20].

При III и IV степени тяжести необходимо переводить пациентов на парентеральное питание. Доза иммуносупрессивной терапии уменьшается до минимальной или вовсе отменяется до появления положительной динамики в лечении ОМ. Лечение этой категории пациентов проводится исключительно в стационарных условиях. Местно применяются тГКС только высокого (IV) класса активности. Рекомендован раствор преднизолона или метилпреднизолона в/в или в/м 1–2 мг/кг/сут до уменьшения клинических проявлений до I–II степени тяжести ОМ и затем продолжение курса еще три недели [12, 20, 22].

К профилактическим мерам прежде всего относится регулярное и своевременное посещение стоматолога и обучение пациентов правильному уходу за ротовой

Таблица 2. Лечение орального мукозита по рекомендациям MASCC, NCCN

Степень тяжести	Тактика лечения	Необходимость уменьшения/прекращения иммуносупрессивной терапии
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Назначение щадящей диеты</li> <li>Ингибиторы протонной помпы или антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов перорально</li> <li>тГКС среднего (III) класса активности один раз в день семь – десять дней</li> <li>Раствор дексаметазона 0,5 мг/мл, 5 мл три раза в день в течение четырех недель или флуоцинонид 0,05% гель два-три раза в день семь – десять дней</li> <li>Полоскание рта растворами бикарбоната натрия 1%, хлорида натрия 0,9%, перекиси водорода, бензидамина 0,6% четыре – шесть раз в день</li> <li>Раствор лидокаина 2% или раствор морфина 0,2%</li> </ul>	Отсутствует
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Щадящая диета с преобладанием мягких и жидких продуктов</li> <li>тГКС среднего и высокого класса активности (гель с 0,05% клобетазолом) один-два раза в день, семь – десять дней, раствор будесонида для ингаляций 0,5 мг/мл два раза в день, не вдыхая</li> <li>Мазь с такролимусом 0,1% при поражении губ</li> <li>Раствор преднизолона или метилпреднизолона в/в или в/м 0,5–1 мг/кг/сут до уменьшения клинических проявлений до I степени тяжести и затем продолжение курса еще три недели</li> </ul>	При необходимости допускается уменьшение дозы иммуносупрессивной терапии
III, IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Только парентеральное питание</li> <li>тГКС высокого (IV) класса активности</li> <li>Раствор преднизолона или метилпреднизолона в/в или в/м 1–2 мг/кг/сут до уменьшения клинических проявлений до I–II степени тяжести и затем продолжение курса еще три недели</li> </ul>	Уменьшение дозы до минимальной или отмена терапии до появления положительной динамики в лечении

Примечание. Всем рекомендациям присвоен уровень доказательности 2A.

Вне зависимости от степени тяжести ОМ всем пациентам рекомендованы визуальное обследование слизистой ротовой полости, оценка распространенности воспалительных и изъязвленных областей, болевого синдрома. Рекомендована биопсия слизистой оболочки, а также микробиологическое исследование с целью выявления культуры *Candida* и ПЦР-исследование на наличие HSV-1/2.



полостью: ежедневная гигиена полости рта, включающая чистку зубов мягкой щеткой и зубной нитью, полоскание рта физиологическим раствором, стерильной водой или бикарбонатом натрия, а также увлажнение и смазывание (нанесение увлажняющих средств) поверхности слизистой оболочки полости рта [12].

Ксеростомия, или сухость полости рта, и гипосаливация – частые симптомы орального мукозита. Специфического лечения не существует, пациентам рекомендовано чаще пить воду мелкими глотками и полоскать полость рта растворами, не содержащими спирт, четыре – восемь раз в день [12, 23].

В настоящее время есть данные об эффективности внутривенных инфузий фактора роста кератиноцитов-1 (палифермин) для профилактики и лечения ОМ. Также он входит в рекомендации при химиотерапии некоторых солидных опухолей (рак головы и шеи, рак толстой кишки). Этот препарат способен увеличивать толщину эпителия, стимулировать выработку ИЛ-13, блокировать ангиогенез и апоптоз [25].

Рекомендована профилактическая криотерапия, во время которой пациент рассасывает кубики льда во рту одновременно с введением химиопрепарата. В этом случае воздействие вводимого цитостатика на слизистую полости рта уменьшается за счет спазма сосудов ротовой полости при ее охлаждении. Лед следует начинать рассасывать за пять минут до начала введения химиопрепаратов. Продолжительность криотерапии обычно составляет не более 30 минут [12].

Фотобиомодуляция рекомендуется пациентам, получающим химиолучевую терапию по поводу опухолей головы/шеи, а также перенесшим ТГСК. Сообщается, что применение высокоинтенсивного лазерного излучения помогает профилактировать проявление ОМ у некоторых групп пациентов [4]. Сочетание низкоуровневой лазерной терапии (длина волны 633–685 или 780–830 нм) с местными кортикостероидами обеспечивает некоторое немедленное облегчение боли и может способствовать заживлению язв. Установлены рекомендуемые протоколы интраоральной фотобиомодуляционной терапии для профилактики орального мукозита (табл. 3) [12].

Отдельное внимание уделяется режиму питания пациентов. Болевой синдром является наиболее важным клиническим проявлением орального мукозита

и значительно нарушает процесс питания, ухудшая качество жизни пациентов. Рекомендуется специализированная щадящая диета с уменьшением потребления простых углеводов (преимущественно сахарозы и фруктозы), так как возникает высокий риск возникновения кариеса на фоне сниженного слюноотделения. Избыточное потребление сахара также может вызвать гипергликемию (особенно у пациентов с сахарным диабетом или получающих ГКС) – состояние, которое нарушает иммунную функцию и увеличивает выработку провоспалительных цитокинов. Диета должна состоять из жидкой или полужидкой пищи и отвечать следующим требованиям: полноценность химического состава и суточной калорийности, наличие в рационе блюд с мягкой консистенцией, теплых, прошедших термическую обработку, отсутствие раздражающих продуктов (кислые, горькие, соленые продукты и блюда, кислые фрукты и ягоды, цитрусовые), агрессивные механически (леденцы, семечки, сухари, сушки) и термически продукты, предпочтение тушеных, вареных, протертых блюд, пюреобразных мясных и овощных блюд (мясо на пару, запеканки, суфле, пудинги, супы с минимальным количеством соли и т.д.) [25].

При тяжелой степени мукозита III–IV стадий пациентов переводят на полное парентеральное питание. Калорийность рациона должна составлять 25–30 ккал/кг массы тела в сутки, доза белка – 1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки. Необходимо восполнение суточной потребности в витаминах и микроэлементах. Предпочтительнее использовать готовые смеси, обогащенные белком и омега-3 жирными кислотами. Их использование достоверно снижает частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [12, 26].

Дополнительно стоит обозначить нерекомендованные методы лечения ОМ. Ошибочно самым распространенным препаратом при первых признаках мукозита считается хлоргексидин. При местном применении производные хлоргексидина ковалентно связываются с белками кожи или слизистой оболочки и дают стойкий антимикробный эффект, однако в высоких концентрациях и при частом применении молекула хлоргексидина способна повреждать эпителиальные клетки слизистой оболочки, особенно у пациентов, проходящих химиотерапевтическое лече-

Таблица 3. Рекомендуемые протоколы фотобиомодуляционной терапии для профилактики орального мукозита

Противоопухолевое лечение	Длина волны, нм	Плотность мощности, мВт/см <sup>2</sup>	Время на каждый участок, с	Плотность энергии, Дж/см <sup>2</sup>	Размер участка, см <sup>2</sup>	Количество участков	Длительность
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	632,8	31,25	40	1,0	0,8	18	Начиная с первого дня прекращения кондиционирования в течение пяти дней
	650	1000*	2	2,0	0,04	54–70	С первого дня кондиционирования до второго дня после завершения трансплантации (7–13 дней)
Лучевая терапия	632,8	24	125	3,0	1,00	12	В течение всего курса лучевой терапии
Лучевая терапия + химиотерапия	660	417*	10	4,2	0,24	72	В течение всего курса лучевой терапии
	660	625*	10	6,2	0,24	69	В течение всего курса лучевой терапии

\* Потенциальный термический эффект; врачам рекомендовано обращать внимание на специфические параметры.



ние, а также после алло-ТГСК [24, 27]. По последним рекомендациям MASCC/ISOO, в группу препаратов, не рекомендованных для лечения ОМ, относят глутамин при парентеральном введении, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), сукральфат, а также различные антимикробные пластинки ввиду отсутствия исследований, подтверждающих эффективность данных препаратов при ОМ. Также не рекомендованы препараты, содержащие цинк, по причине высокой вероятности развития аллергических реакций [12].

### Клинический случай

Пациентка 44 лет, из анамнеза известно, что в 2019 г. были выполнены инъекции внутридермального филлера на основе гиалуроновой кислоты по контуру губ и в носогубные складки. Однако спустя восемь месяцев произошла поздняя воспалительная реакция в виде отека, боли и эритемы в местах введения филлера, в связи с чем произведена ферментативная резорбция препаратом гиалуронидаза в дозе 1500–3000 МЕ однократно. В мае 2021 г. установлен диагноз «острый миелоидный лейкоз с коэкспрессией CD7». Суммарно было проведено девять курсов терапии гипометилирующими агентами в сочетании с венетоклаком.

В мае 2022 г. после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности была выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора. С целью профилактики РТПХ была проведена комбинированная иммуносупрессивная терапия: циклофосфамид 50 мг/кг/сут на третий и четвертый дни после алло-ТГСК, циклоспорин, микофенолата мофетил.

На 18-й день после алло-ТГСК на фоне появления тенденции к восстановлению числа лейкоцитов (600 клеток/мкл) было отмечено развитие мукозита I–II степени (рис. 1), инфекции мягких тканей лица. Мукозит сопровождался болевыми ощущениями в полости рта и появлением множественных эрозий, отеком губ. В посевах со слизистой ротовой полости рта микроорганизмов не обнаружено. Пациентке была проведена эмпирическая противомикробная терапия, однако на этом фоне отек лица нарастал (рис. 2).

Нельзя было исключить вирусное поражение слизистой ротовой полости, в связи с чем была проведена противовирусная терапия ацикловиром в дозе 15 мг/кг/сут.

На фоне проводимой антибиотикотерапии сохранялась клиника выраженного мукозита III–IV с болевым синдромом, сливающимися болезненными изъязвлениями, небольшими кровотечениями и субфебрильной температурой (рис. 3 А, Б).

По данным УЗИ мягких тканей лица, отмечался отек губ (преимущественно нижней), а также в центральной части нижней губы гипоехогенный слой толщиной от 2 до 8 мм с утолщением к левому углу рта, что диагностически соответствует небиодegradированным фрагментам филлера (рис. 4).

Далее были проведены разные схемы антибиотической, противовирусной и противомикробной терапии, включавшие тедизолид, микафунгин, ганцикловир, цефтаролина фосфамид, без убедительного эффекта.

Помимо системной противомикробной терапии была проведена интенсивная местная терапия орального мукозита: полоскание слизистых полости рта раствором бензидамина, а также раствором перекиси водорода 1%; выполнены аппликации мази, содержащей гидрокортизон, натамицин, неомицин, а также аппликации крема, содержащего сульфатизол серебра.

С учетом отсутствия существенного эффекта проводимой противомикробной терапии были прове-



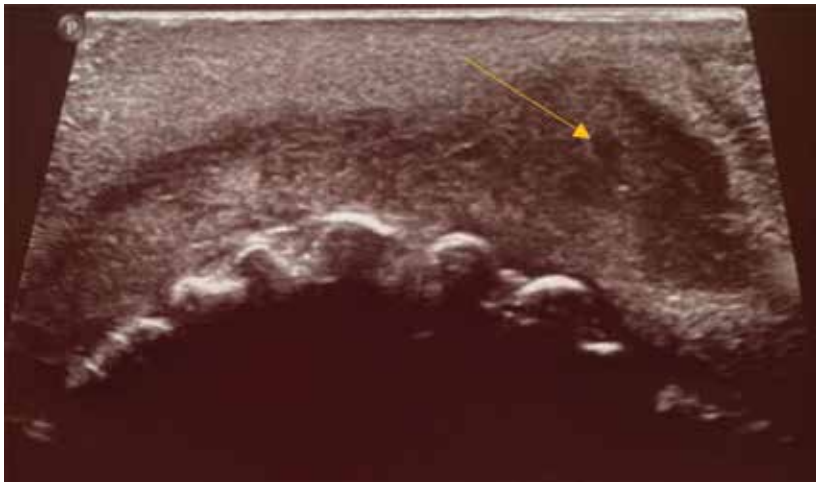
Рис. 1. Начальные проявления мукозита I–II степени



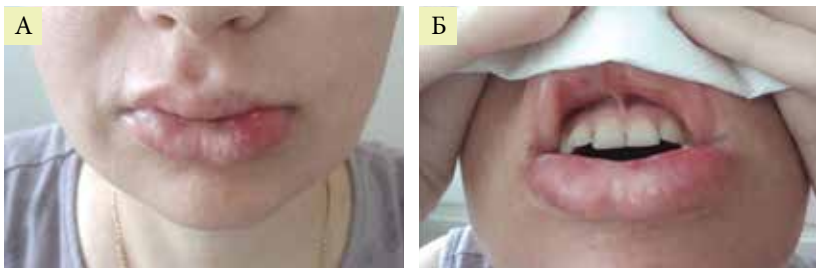
Рис. 2. Нарастание клиники мукозита I–II степени



Рис. 3. Прогрессирование клиники мукозита до III–IV степени: А – отек тканей губ, псевдомембранозные поражения; Б – изъязвление и некротизация слизистой оболочки



**Рис. 4.** На УЗИ мягких тканей лица (область губ) в части нижней губы визуализируется гипохогенный слой толщиной от 2 до 8 мм с утолщением к левому углу рта



**Рис. 5.** Постепенный регресс клиники мукозита: А – уменьшение отека тканей губ; Б – восстановление тканей слизистой оболочки



**Рис. 6.** Регресс клиники мукозита, уменьшение отечности губ и лица

дены ПЦР и микробиологическое исследование, по результатам которых репликация герпесвирусов и роста микроорганизмов не было выявлено.

Нарастал отек мягких тканей лица, сохранялась фебрильная лихорадка, был назначен меропенем с последующим добавлением амикацина, на фоне чего был достигнут эффект в виде нормализации температуры, уменьшения отека мягких тканей лица, постепенного регресса мукозита (рис. 5 А, Б).

На фоне положительной динамики начата постепенная деэскалация противомикробной терапии, и к 55-му дню после алло-ТГСК была полностью отменена. Дальнейшая положительная динамика сохранилась: уменьшилась отечность нижней губы, клиника мукозита полностью регрессировала, постепенно восстановилась чувствительность губ и исчезла болезненность при пальпации (рис. 6).

Спустя четыре месяца после алло-ТГСК сохранялась незначительное нарушение чувствительности губ, а также их небольшая асимметрия. Спустя еще два месяца пациентка жалоб не предъявляла и продолжила амбулаторное наблюдение (рис. 7).

## Обсуждение

На сегодняшний день осложнение в виде ОМ у пациентов после алло-ТГСК занимает лидирующую позицию. Для лечения может потребоваться использование как местной, так и системной терапии в течение нескольких недель или даже месяцев. В настоящее время системная антибиотикотерапия и местная терапия топическими ГКС являются наиболее распространенными методами лечения.

Вопрос, затрагивающий связь между ранее введенным филлером на основе гиалуроновой кислоты и последующим осложнением мукозита, локализованным в местах инъекций, остается открытым. Считается, что биодegradуемые филлеры распадаются естественным путем в сроки от трех месяцев до двух лет, однако в ряде исследований показано, что гиалуроновый наполнитель гистологически можно обнаружить в дерме или подкожно-жировой клетчатке даже спустя 10 лет после имплантации [28]. В нашем клиническом случае демонстрируется УЗИ мягких тканей лица, на котором отчетливо прослеживаются остатки ранее введенного филлера. У генетически предрасположенных пациентов биологические материалы могут провоцировать реакции гиперчувствительности замедленного типа, соответствующие синдрому ASIA (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants). Увеличение риска его возникновения происходит при наличии таких факторов, как местная травма, инфекция, инъекция филлеров [30]. С учетом того что после имплантации филлера у пациентки произошла отдаленная воспалительная реакция, можно предположить возникновение этого синдрома. ASIA – аутоиммунный воспалительный синдром, вызванный адъювантами, в большинстве случаев возникает после 12 месяцев от момента введения филлера. Повышенная сенсibilизация к примесям в составе препарата спровоцировала миграцию и инфильтрацию тканей макрофагами и цитотоксическими лимфоцитами, постепенное прогрессирование на региональном уровне вызвало клинические проявления аутоиммунного воспаления [11, 30]. Также низкомолекулярная гиалуроновая кислота может выступать в роли DAMP (damage-associated molecular patterns – молекулярный фрагмент, ассоциируемый с повреждениями) и стимулировать TLR-2 и TLR-4, которые способны провоцировать синтез провоспалительных цитокинов [31].

T.S. Decates и соавт. (2021) обнаружили статистически значимую корреляцию между наличием комбинации локусов *HLA-B\*08* и *DRB1\*03* и воспалением при использовании филлеров на основании гиалуроновой кислоты (частота нежелательных яв-



ний у таких пациентов была почти в четыре раза больше). Планируется, что в будущем субтипирование локусов HLA обеспечит дополнительные возможности для предварительного выявления лиц, подверженных риску развития отсроченных нежелательных явлений. Авторы рекомендуют воздержаться от введения филлеров пациентам с этой специфической комбинацией локусов генов *HLA (B\*08 и DRB1\*03)* [32].

Предполагается, что небольшое число антигенспецифических Т-лимфоцитов может оставаться в местах прежней сенсибилизации продолжительный период и являться субстратом специфической иммунологической памяти [30]. В то же время препараты, которые применяются для лечения злокачественных опухолей, – противоопухолевые, цитотоксические, биологические и иммунотерапевтические агенты – обладают антипролиферативной активностью и, в свою очередь, могут послужить триггерами в провокации повторного иммунного ответа за счет стойкой иммунодепрессии.

### Заключение

Ввиду распространенности онкологических заболеваний и широкого распространения современных противоопухолевых методов лечения проблема ОМ становится все более актуальной. ОМ является основной причиной потери качества жизни у пациентов в течение длительного времени. Достижения последних лет в понимании патоген-



Рис. 7. Полный регресс клиники мукозита

нетических механизмов развития мукозита и систематизированный подход к профилактике и лечению данного осложнения позволяют облегчить судьбу многих больных, а междисциплинарная помощь специалистов способствует оптимальному выбору тактики лечения для быстрого купирования нежелательных явлений. ●

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Авторы выражают благодарность коллективу отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России за помощь при подготовке статьи.*

### Литература

1. Chaudhry H., Bruce A., Wolf R., et al. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (4): 605–616.
2. Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Опыт применения фосфата кальция у больных после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология.* 2012; 57 (3): 11–13.
3. Vadhan-Raj S., Trent J., Patel S., et al. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multi-cycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2010; 153 (6): 358–367.
4. Villa A., Sonis S.T. An update on pharmacotherapies in active development for the management of cancer regimen-associated oral mucositis. *Exp. Opin. Pharm.* 2020; 21 (5): 541–548.
5. Lacouture M., Sibaud V. Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018; 19 (1): 31–39.
6. Cinausero M., Aprile G., Ermacora P., et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front. Pharmacol.* 2017; 8 (8): 354.
7. Sakellari I., Angelopoulou M., Tsopra O., et al. A prospective study of incidence, clinical and quality of life consequences of oral mucositis post palifermin prophylaxis in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Ann. Hematol.* 2015; 94 (10): 1733–1740.
8. Gebremedhin S., Dorocka-Bobkowska B., Prylinski M., et al. Miconazole activity against *Candida* biofilms developed on acrylic discs. *J. Physiol. Pharm.* 2014; 65 (4): 593–600.
9. Ślebioda Z., Krawiecka E., Szponar E., et al. Haematinic deficiencies and patient clinical profiles in Polish patients with recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral Pathol. Med.* 2018; 47 (5): 531–537.
10. Bassim C.W., Fassil H., Dobbin M., et al. Malnutrition in patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49 (10): 300–306.
11. Alawami A.Z., Tannous Z. Late onset hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal fillers manifesting as cutaneous and visceral angioedema. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20 (5): 1483–1485.
12. Elad S., Fong-Cheng K.F., Lalla R.V., et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020; 126 (19): 4423–4431.



13. Chen C., Zhang Q., Yu W., et al. Oral mucositis: an update on innate immunity and new interventional targets. *J. Dent. Res.* 2020; 99 (10): 1122–1130.
14. Paris F., Fuks Z., Kang A., et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science.* 2001; 293 (5528): 293–297.
15. Schubert M., Sullivan K.M., Morton T.H., et al. Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144 (8): 1591–1595.
16. Treister N., Duncan C., Cutler C., et al. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2012; 120 (17): 3407–3418.
17. Curtis R.E., Rowlings P.A., Deeg H.J., et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (13): 897–904.
18. NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Mucositis oral. Version 5.0. 2017. P. 33.
19. Villa A., Vollemans M., De Moraes A., et al. Concordance of the WHO, RTOG, and CTCAE v4.0 grading scales for the evaluation of oral mucositis associated with chemoradiation therapy for the treatment of oral and oropharyngeal cancers. *Support. Care Cancer.* 2021; 29 (10): 6061–6068.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 2. 2023.
21. Ulrich C.M., Yasui Y., Storb R., et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood.* 2001; 98 (1): 231–234.
22. Isozaki A.B., Brant J.M. Clinical updates in mucositis-related symptom management. *Sem. Oncol. Nur.* 2022; 38 (1): 151252.
23. Bruno J.S., Al-Qadami G.H., Bossi P., et al. From pathogenesis to intervention: the importance of the microbiome in oral mucositis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (9): 8274.
24. Cardona A., Balouch A., Abdul M.M., et al. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *J. Oral Pathol. Med.* 2017; 46 (9): 680–688.
25. Henke M., Alfonsi M., Foa P., et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011; 29 (20): 2815–2820.
26. Kusiak A., Jereczek-Fossa B.A., Cichońska D., et al. Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem – literature review. *Int. J. Env. Res. Public Health.* 2020; 17 (7): 2464.
27. Deus P.F., Ouanounou A. Chlorhexidine in dentistry: pharmacology, uses, and adverse effects. *Int. Dent. J.* 2022; 72 (3): 269–277.
28. Chow K.V., Urman D.S., Cabral E.S., et al. Hyaluronic acid filler incidentally found during mohs micrographic surgery: observations in 36 patients regarding skin depth, degradation size, and estimated persistence time. *Dermatol. Surg.* 2022; 48 (4): 401–405.
29. Alawami A.Z., Tannous Z. Late onset hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal fillers manifesting as cutaneous and visceral angioedema. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20 (5): 1483–1485.
30. Селедцов В.И., Селедцова Г.В., Доржиева А.Б., Иванова И.П. Иммунотерапия в комплексном лечении опухолевых заболеваний. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21 (2): 118–129.
31. Owczarczyk-Saczonek A., Zdanowska N., Wygonowska E., et al. The immunogenicity of hyaluron fillers and its consequences. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2021; 14: 921–934.
32. Decates T.S., Velthuis P.J., Schelke L.W., et al. Increased risk of late-onset, immune-mediated, adverse reactions related to dermal fillers in patients bearing HLA-B\*08 and DRB1\*03 haplotypes. *Dermatol. Ther.* 2021; 34 (1): E14644.

## Oral Mucositis as an Adverse Event of Antitumor Therapy: Modern Concepts on Pathogenesis, Prevention and Approaches to Treatment

E.A. Shatokhina, PhD, Prof.<sup>1, 2, 3</sup>, N.S. Logacheva<sup>1</sup>, Z.V. Konova, PhD<sup>2</sup>, L.A. Kuzmina, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Hematology, Moscow

<sup>3</sup> Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow

Contact person: Evgeniya A. Shatokhina, e.a.shatokhina@gmail.com

*Oral mucositis (OM) is an adverse event of anticancer treatment, occurs with conventional and targeted chemotherapy in 20–40% of cases, with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) develops in more than 80% of patients and in 90–99% of patients receiving radiation therapy for oncological diseases of the head and neck. The use of HSCT has expanded significantly in recent years, along with certain risks associated with the side effects of high-dose chemotherapy in conditioning prior to allo-HSCT. Advances in understanding the pathogenetic basis for the development of mucosal lesions have opened up new therapeutic possibilities in the treatment of oral mucositis. The presented clinical case of successful combined treatment of OM in a patient with acute myeloid leukemia, which developed during antitumor chemotherapy and allo-HSCT. It is assumed that the occurrence of OM is associated with previous dermal filler injections and the development of Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA).*

**Key words:** oral mucositis, toxicity of anticancer therapy, allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells, complication of contour plastics with fillers, autoimmune inflammatory syndrome caused by adjuvants, ASIA

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://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](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





<sup>1</sup> Московский  
научно-  
практический центр  
дерматовенерологии  
и косметологии

<sup>2</sup> Центр теоретических  
проблем  
физико-химической  
фармакологии

# Часто встречаемые зудящие дерматозы: причины и терапия

З.А. Невозинская, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.Р. Мильдзихова<sup>2</sup>, И.М. Корсунская, д.м.н., проф.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, marykor@bk.ru

Для цитирования: Невозинская З.А., Мильдзихова Д.Р., Корсунская И.М. Часто встречаемые зудящие дерматозы: причины и терапия. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 102–105.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-102-105

*Кожный зуд является частым симптомом многих кожных заболеваний и может быть вызван различными факторами: механическими, химическими и др. Гистамин играет определенную роль при многих дерматозах, имеющих в своем патогенезе аллергические факторы, и является основным медиатором зуда. Наиболее часто встречающееся в повседневной дерматовенерологической практике заболевание – контактный дерматит, который в зависимости от механизма, лежащего в его основе, бывает двух типов: ирритантный и аллергический – и имеет разнообразный спектр клинических проявлений, сопровождаемых довольно интенсивным зудом. К зудящим дерматозам с аллергическим компонентом также относится и нумулярная экзема. Во всем мире для терапии подобных дерматозов применяются антигистаминные препараты, в частности, хорошо зарекомендовал себя биластин, относящийся к неседативным препаратам второго поколения. Данное лекарственное средство не влияет на когнитивные функции, показывает хорошую переносимость и эффективность в терапии кожного зуда, вызванного различными причинами, и может быть рекомендован к применению во многих возрастных группах.*

**Ключевые слова:** зуд, аллергический дерматит, контактный дерматит, нумулярная экзема, биластин

Причинами кожного зуда могут быть экзематозный дерматит, крапивница, пищевая аллергия, укусы насекомых, чесотка и пр. Большинство пожилых людей имеют патологически сухую кожу, ксероз, а также другие дерматологические состояния, вызывающие хронический зуд [1]. При этих заболеваниях зуд может быть вызван непосредственно механическими раздражителями, термическими или химическими агентами. Однако он может возникать непосредственно вследствие стимулированной дегрануляции тучных клеток и усиленного высвобождения гистамина [2]. Большинство систем медиаторов и рецепторов, участвующих в патогенезе зуда, также участвуют в нейротранс-

миссии боли [3]. Гистамин является наиболее часто упоминаемым и важным медиатором. Он высвобождается из тучных клеток или кератиноцитов и играет важную роль при многих дерматозах, главным образом вызванных аллергическими факторами. Гистамин является одним из наиболее важных медиаторов зуда, но не единственным, играющим значительную роль. Многие рецепторы гистамина были идентифицированы при зуде, такие как H1, H2 и H3, а также недавно обнаруженный рецептор H4 [4].

Наиболее часто встречаемым зудящим дерматозом является контактный дерматит, который возникает в результате реакции кожи на внешние факторы,





вызывающие воспаление. В зависимости от провоцирующего фактора описаны два типа этого дерматоза – ирритантный контактный дерматит и аллергический контактный дерматит: ирритантный чаще всего возникает в результате кожной реакции на токсическое вещество, воздействующее непосредственно на кожу, аллергический – в результате повышенной чувствительности к токсическим веществам, обычно опосредованной Т-лимфоцитами. Кожные поражения возникают после многократного воздействия на кожу раздражающего вещества [5]. При этом типе реакции доза провоцирующего фактора не играет существенной роли, но важно, что реакция распространяется за пределы участка, подвергнувшегося воздействию аллергена, в отличие от ирритантного контактного дерматита, при котором поражение кожи возникает только в месте воздействия раздражителя (рис. 1).

Существует два типа ирритантного контактного дерматита – острый и хронический. Острый ирритантный контактный дерматит встречается у людей, подвергающихся воздействию раздражителя в течение достаточно длительного времени. Роговой слой создает непосредственную защиту от вредных веществ. Защитный потенциал зависит от его толщины и наличия кожных придатков. Наиболее подвержены этому дерматиту лицо, половые органы и интертригинозные зоны. К основным факторам, провоцирующим острую реакцию, относятся щелочи, кислоты, органические растворители, моющие средства, УФ-излучение, ионизирующее излучение, фототоксические факторы, некоторые пищевые продукты (спаржа, горчица), растения и животные (агава, актиния и др.) [6]. Клиническая картина вариабельна и зависит от провоцирующего фактора, но всегда наблюдаются эритемы различной степени выраженности с пузырями, кровоточивостью, уртикарными волдырями и эрозиями, сопровождающиеся кожным зудом. При хроническом ирритантном контактном дерматите основным этиологическим фактором является повторяющееся воздействие мягких раздражителей. Это приводит к нарушениям липидного слоя кожи, что, в свою очередь, способствует развитию таких симптомов, как лихенификация, растрескивание и шелушение. Могут развиваться и более острые реакции с образованием высыпаний, отеков и корок. Эти реакции чаще всего вызваны детергентами, химическими веществами, физическими факторами и выделениями, включая пот и слюну [6]. Зуд является частым симптомом, связанным с этими дерматозами. Постоянное расчесывание приводит к обострению клинических симптомов и вторичному инфицированию или лихенификации. Введение соответствующих средств местного и перорального лечения уменьшает симптомы воспаления и выраженность зуда.

Аллергический контактный дерматит встречается примерно у 15% населения. Поражения формируются в результате реакции, вызванной аллергеном,



Рис. 1. Ирритантный дерматит



Рис. 2. Аллергический дерматит

и острый тип является наиболее распространенным, хотя сообщалось также о хронических реакциях. Предрасполагающими факторами могут являться уже существующие аллергические заболевания, а также повреждения кожи, делающие ее проницаемыми для возможных аллергенов. Иммуный механизм контактной реакции детально исследован. На первом этапе (фаза индукции) антиген сталкивается с Т-лимфоцитам в регионарных лимфатических узлах и в этом процессе участвуют клетки Лангерганса. Сенсибилизированные клетки возвращаются в кожу. Повторное воздействие минимальной дозы аллергена приводит к возникновению реакции гиперчувствительности. Рецепторы Т-хелперов идентифицируют специфический антиген, затем высвобождаются цитокины, в основном интерлейкины (ИЛ) 2, 4, 6 и 8, которые активируют другие воспалительные клетки [4]. В зависимости от потребностей могут использоваться стандартные и расширенные наборы для тестирования на аллергены. Клинические про-



Рис. 3. Нумулярная экзема

явления аллергического контактного дерматита разнообразны и зависят от вида аллергена, вызвавшего реакцию, времени воздействия и поверхности, на которой развиваются кожные поражения. Наиболее часто симптомы развиваются в течение 24–48 часов и включают поражения эритематозного и эксфолиативного характера, эксфолиации, лихенификацию, стойкий зуд и воспаление (рис. 2). Обнаружение причинного фактора этой реакции и устранение ответственного аллергена очень важны, иначе лечение не будет успешным. Зуд при этих дерматозах является очень частым симптомом, носит стойкий характер и не поддается лечению доступными методами. Из-за постоянного расчесывания пораженных кожных покровов развивается хроническое воспаление.

Другим зудящим дерматозом является нумулярная экзема, часто обнаруживаемая у пожилых пациентов. Это заболевание может рассматриваться как форма атопического дерматита с поздним началом [7–8]. Нумулярная экзема возникает полиэтиологически и характеризуется монетовидными, резко ограниченными, иногда отечными очагами с папуловезикулами (рис. 3). Степень зуда варьируется в зависимости от пораженного участка и степени чувствительности пациента. Сильное расчесывание или растирание для устранения зуда без надлежащего лечения причинных заболеваний может привести к повреждению кожи, например царапинам, ссадинам, эритеме, лихенификации, язвам и пигментации кожи.

Причиной развития нумулярной экземы могут стать различные факторы, такие как ксероз, сенсibilизация контактной аллергии, реакция на аэроаллергены окружающей среды, стафилококковая колонизация, использование раздражающего и подсушивающего мыла, ча-

стое купание в горячей воде, низкая влажность воздуха, травмы кожи (феномен Кебнера), воздействие грубых тканей одежды, реакция на имплантат груди и некоторые лекарства (противовирусные препараты, интерферон, изотретиноин, ретиноиды, рибавирин и соединения золота) [9]. Хронический венозный застой также может быть предрасполагающим фактором к развитию дерматозов на коже нижних конечностей [10].

В случаях, когда в патогенезе зудящего дерматоза присутствует аллергический компонент, терапию следует начинать с антигистаминных препаратов. Одним из неседативных антигистаминных препаратов второго поколения, используемых в клинической практике во всем мире, является биластин. На территории РФ биластин представлен в дозировке 20 мг по 10 и 30 таблеток в упаковке.

Клиническое фармакологическое исследование с использованием позитронно-эмиссионной томографии показало, что однократный прием внутрь биластина в дозе 20 мг не воздействовал на H1-рецепторы головного мозга [11]. Кроме того, биластин в терапевтических и сверхтерапевтических дозах (20 и 100 мг один раз в день соответственно) не вызывал каких-либо клинически значимых изменений интервала QT с поправкой на удлинение частоты сердечных сокращений на электрокардиограмме [12]. У пациентов с почечной дисфункцией не требуется коррекции дозы биластина [13]. По данным японского многоцентрового исследования, долгосрочное применение биластина в дозе 20 мг у пациентов с хронической спонтанной крапивницей или зудом, связанным с кожными заболеваниями, безопасно и эффективно. Так, за 52 недели исследования нежелательные явления, связанные с биластином, отмечены только у 2,5% пациентов. Значительное снижение интенсивности зуда отмечалось на второй неделе применения препарата [14]. Стоит отметить, что биластин хорошо переносится пожилыми пациентами. Частота нежелательных явлений аналогична таковой для плацебо [15].

Биластин имеет быстрое начало действия и сохраняет длительный эффект [16]. Было показано, что он имеет длительное время пребывания на H1-рецепторе, что приводит к длительному антагонизму к рецептору, при этом антагонизм на 60–70% проявляется через 24 часа после приема препарата [17]. Биластин быстро всасывается после приема внутрь, достигая максимальной концентрации в плазме через 1–1,5 часа [16], что позволяет применять его при острых проявлениях аллергических дерматозов. Кожные аллергические реакции могут возникать у людей в разные периоды жизни по различным причинам. Самый неприятный симптом таких реакций – зуд, значительно снижающий качество жизни пациентов. Такие препараты, как биластин, не влияющие на когнитивные функции, могут применяться у довольно широкого круга пациентов. Многочисленные исследования показывают его хорошую переносимость и эффективность в разных возрастных группах, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, которые чаще других воз-



растных категорий страдают от зудящих дерматозов. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Отсутствует необходимость в коррекции дозы у пожилых пациентов, пациентов с нарушением функции почек или печени [18]. ●

## Литература

1. Valdes-Rodriguez R., Stull C., Yosipovitch G. Chronic pruritus in the elderly: pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2015; 32: 201–215.
2. Ständer S., Steinhoff M., Schmelz M., et al. Neurophysiology of pruritus. Cutaneous elicitation of itch. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 1463–1470.
3. Ständer S., Schmelz M. Chronic itch and pain – similarities and differences. *Eur. J. Pain*. 2006; 10: 473–478.
4. Olek-Hrab K., Hrab M., Szyfter-Harris J., Adamski Z. Pruritus in selected dermatoses. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (17): 3628–3641.
5. Przybilla B., Rueff F. Contact dermatitis. In: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolf H.H., Landthaler M. Braun-Falco's dermatology. Berlin: Springer-Verlag, 2009.
6. Litchman G., Nair P.A., Atwater A.R., Bhutta B.S. Contact Dermatitis. 2023 Feb 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
7. Ward J.R., Bernhard J.D. Willan's itch and other causes of pruritus in the elderly. *Int. J. Dermatol.* 2005; 44: 267–273.
8. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 579–582.
9. Robinson C.A., Love L.W., Farci F. Nummular Dermatitis. 2022 Oct 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
10. Aoyama H., Tanaka M., Hara M., et al. Nummular eczema: an addition of senile xerosis and unique cutaneous reactivities to environmental aeroallergens. *Dermatology*. 1999; 199 (2): 135–139.
11. Farré M., Pérez-Mañá C., Papaseit E., et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1 receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 78: 970–980.
12. Tyl B., Kabbaj M., Azzam S., et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. *J. Clin. Pharmacol.* 2012; 52: 893–903.
13. Lasseter K.C., Sologuren A., La Noce A., Dilzer S.C. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency. *Clin. Drug. Investig.* 2013; 33: 665–673.
14. Yagami A., Furue M., Togawa M., et al. One-year safety and efficacy study of bilastine treatment in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria or pruritus associated with skin diseases. *J. Dermatol.* 2017; 44 (4): 375–385.
15. Sologuren A., Vinas R., Cordon E., et al. Open-label safety assessment of bilastine in elderly patients with allergic rhinoconjunctivitis and/or urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (4): 299–304.
16. Jauregizar N., de la Fuente L., Lucero M.L., et al. Pharmacokinetic pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H1) effect of bilastine. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48 (8): 543–554.
17. Bosma R., van den Bor J., Vischer H.F., et al. The long duration of action of the second generation antihistamine bilastine coincides with its long residence time at the histamine H1 receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 5 (838): 107–111.
18. Никсар. Инструкция по применению. <https://xn--80apgkxe.xn--p1ai/assets/pdf/instruction02092021.pdf>.

## Common Itchy Dermatoses: Causes and Therapy

Z.A. Nevozinskaya<sup>1</sup>, PhD, D.R. Mildzikhova<sup>2</sup>, I.M. Korsunskaya, PhD, Prof.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology*

<sup>2</sup> *Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Moscow*

Contact person: Irina Markovna Korsunskaya, marykor@bk.ru

*Skin itching is a frequent symptom of many skin diseases and can be caused by various factors: mechanical, chemical, etc. Histamine plays a certain role in many dermatoses that have allergic factors in their pathogenesis and is the main mediator of itching. The most common disease in everyday dermatovenereological practice is contact dermatitis, which, depending on the underlying mechanism, can be of two types: irritant and allergic and has a diverse range of clinical manifestations accompanied by quite intense itching. Itchy dermatoses with an allergic component also include nummular eczema. Antihistamines are used all over the world for the treatment of such dermatoses, in particular, bilastin, which belongs to non-sedative drugs of the second generation, has proven itself well. This drug does not affect cognitive functions, showing good tolerance and effectiveness in the treatment of itching caused by various causes, and can be recommended for use in many age groups.*

**Key words:** itching, allergic dermatitis, contact dermatitis, nummular eczema, bilastin



# Ботулинотерапия в лечении гипертрофических рубцов

Е.Д. Вербовая

Адрес для переписки: Елена Дмитриевна Вербовая, verbovaya.lena@gmail.com

Для цитирования: Вербовая Е.Д. Ботулинотерапия в лечении гипертрофических рубцов. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 106–109.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-106-109

*В статье рассмотрены патофизиология, триггерные факторы развития гипертрофических рубцов, особенности ботулинотерапии при этом заболевании, представлены клинические примеры применения ботулинотерапии в лечении гипертрофических рубцов.*

**Цель** – рассмотреть патогенез гипертрофических рубцов, исследовать механизм ботулинического токсина в терапии гипертрофических рубцов.

*Результаты клинических примеров показывают, что внутриочаговые инъекции ботулотоксина безопасны и эффективны и в комбинации с другими методами лечения приводят к уменьшению субъективных ощущений и выраженности рубцов.*

**Заключение.** Ботулинотерапия в комбинации с другими методами является альтернативным методом лечения гипертрофических рубцов. При лечении ботулотоксином отмечается улучшение внешнего вида рубцов как по субъективным, так и по объективным оценкам.

**Ключевые слова:** рубцы, ботулинотерапия, ботулинический токсин

Одной из актуальных проблем современной эстетической медицины являются рубцы – вторичные морфологические элементы, формирующиеся в виде компенсаторной реакции после нарушения целостности поверхности кожи в результате травмы или глубокого воспалительного процесса.

По структуре рубцы классифицируются следующим образом: атрофические рубцы «минус ткань» – обычно очень тонкие, напоминающие папиросную бумагу и имеющие складчатую прозрачную поверхность, сквозь которую просвечивают сосуды; нормотрофические – тонкие, бледные, не выступающие над поверхностью кожи, не растущие; гипертрофические и келоидные «плюс ткань» – плотные, выступающие

над уровнем окружающей кожи образования с умеренно или слабо бугристой блестящей поверхностью, иногда покрытые шелушащимся эпидермисом.

Рубцовые деформации существенно снижают качество жизни и могут приводить к анатомо-функциональным нарушениям и развитию нервно-психических расстройств.

## Патогенез развития гипертрофических рубцов

Патогенез рубцевания основан на трех фазах заживления ран:

- 1) воспаления (сосудистые реакции, экссудация, отек, инфильтрация, выпадение фибрина с ограничением зоны повреждения – четыре-пять суток);



2) регенерации и пролиферации В (продукция коллагена, новообразование сосудов, развитие грануляционной ткани – с первых суток до двух – четырех недель);

3) эпителизации и реорганизации (начинается одновременно со второй стадией и длится до года).

Гипертрофические рубцы формируются в результате аномально высокого уровня трансэпидермальной потери воды, что стимулирует повышенную выработку цитокинов кератиноцитами. Цитокины, в свою очередь, активируют синтез дермальных фибробластов и чрезмерную выработку коллагена, в результате образуются рубцы «плюс ткань».

### Факторы развития гипертрофических рубцов

Механизмы образования гипертрофических рубцов до конца не изучены, однако многие исследования показали, что воспаление участвует в модулировании синтеза коллагена, а интенсивность воспаления положительно коррелирует с окончательными размерами рубца. В патогенезе воспаления участвуют клетки, медиаторы воспаления и общие сигнальные пути. Как клетки ткани кожи, так и иммунные клетки снабжены рецепторами распознавания для обнаружения молекулярных паттернов, связанных с патогенами, и молекулярных паттернов, связанных с повреждением. Основными клетками, участвующими в воспалении, являются макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки.

Макрофаги подвергаются M1- (классической) или M2- (альтернативной) активации. Избыток макрофагов, активированных по M2-пути, коррелирует с аномальным образованием рубца, что способствует превращению фибробластов в миофибробласты, секретировавшие трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и тромбоцитарный фактор роста CC (PDGF-CC), оба из которых влияют на отложение коллагена и образование рубцов.

Т-лимфоциты играют сложную роль в формировании рубцов из-за разнообразия и разнонаправленности их подтипов. Многие модели фиброза основаны на отложении ретикулярного фибрина вследствие того, что интерлейкин (ИЛ) 4 и ИЛ-13, секретлируемые клетками Th2, способствуют синтезу и метаболизму коллагена.

Влияние на формирование рубцов нейтрофилов изучается, но в некоторых исследованиях доказано, что структуры NET, которые синтезируются нейтрофилами, способствуют экспрессии факторов роста соединительной ткани и коллагеновых волокон.

Во многих случаях цитокины/хемокины являются важными медиаторами воспалительных клеток для выполнения своей роли. На ранних стадиях заживления ран воспалительные факторы, такие как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, хемокиноподобный фактор 1, простагландин, продуцируемый циклокси-

Ботулинический токсин типа А (БТ-А) – наиболее широко используемый препарат в эстетической медицине. Считается, что препарат блокирует пресинаптическое высвобождение ацетилхолина вследствие протеолитического расщепления белка семейства SNARE SNAP-25. Однако в последние годы исследования показали, что БТ-А также может блокировать передачу сигналов нехолинергических нейротрансмиттеров и подавлять поглощение трофических молекул, необходимых для синтеза SP и CGRP, что приводит к ингибированию нейрогенного воспаления

геназой, обычно проявляют провоспалительную активность и организованы для активации защитных механизмов. Напротив, цитокины с противовоспалительным эффектом (например, ИЛ-10) преобладают на поздних стадиях, способствуя пролиферации и ремоделированию клеток тканей. Дисбаланс цитокинов на любом этапе заживления раны может привести к aberrantному образованию рубца.

При связывании со своими родственными лигандами рецепторы цитокинов изменяют свою конфигурацию и запускают сигнальные пути, такие как ядерный фактор каппа В, STAT3, фокальная киназа адгезии. Таким образом, воспаление играет ключевую роль в образовании гипертрофических рубцов.

В последние годы было доказано, что нейрогенное воспаление (NI) способствует образованию гипертрофических рубцов. NI относится к воспалительному процессу вследствие острого повреждения, характеризующегося высвобождением нейропептидов, особенно субстанции Р (SP), из сенсорных нервов. В процессе заживления рубца механическая сила, создаваемая сокращением раны, может стимулировать механочувствительные ноцицепторы на сенсорных волокнах, чтобы вызвать секрецию SP и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), из окончаний периферических нервов, тем самым повышая экспрессию TGF-β и NGF в различных клетках, включая фибробласты кожи. Сверхэкспрессия TGF-β в рубцовой ткани индуцирует экспрессию α-SMA, что способствует сокращению раны миофибробластами, поэтому периферические нервные окончания секретируют больше SP и CGRP с формированием непрерывной микросреды обратной связи для локального воспаления.



Рис. 1. Результат лечения пациентки А., 45 лет, БТ-А: А – до терапии; Б – после терапии

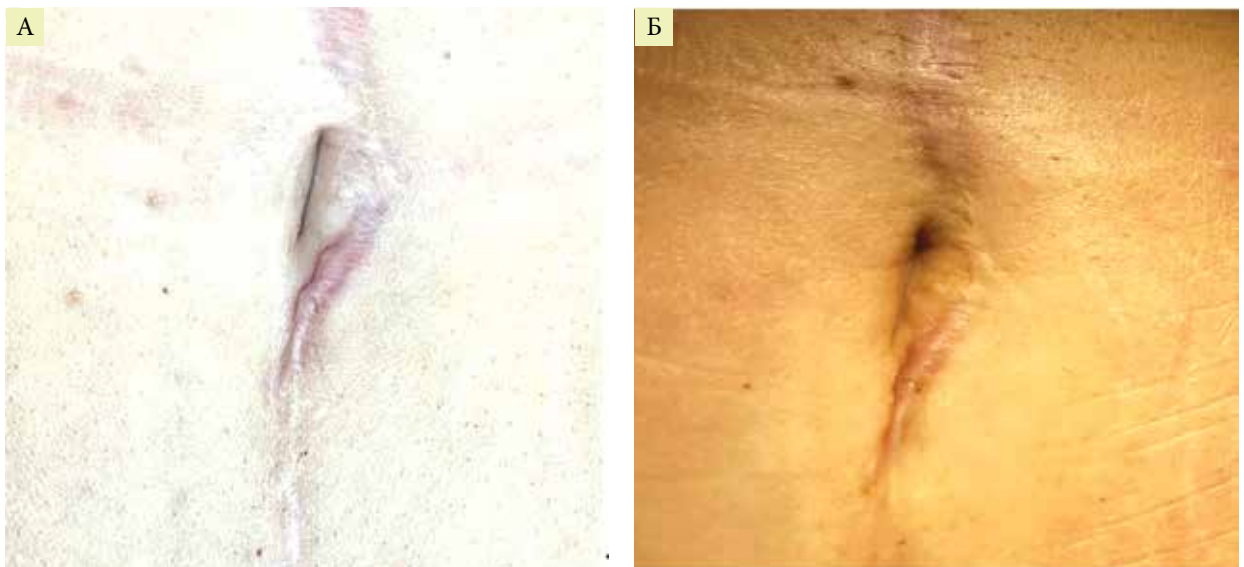


Рис. 2. Результат лечения пациентки Б., 38 лет, БТ-А: А – до терапии; Б – после терапии

### Лечение гипертрофических рубцов

Современные способы лечения гипертрофических рубцов можно разделить на оперативные методы – иссечение и консервативные – использование силиконовых гелей и пластин, ферментных препаратов, топическая терапия, аппаратные и инъекционные методики, в том числе внутривагальное введение глюкокортикостероидов, Лонгидазы. На данный момент для достижения наилучшего эффекта используют различные комбинации этих методов.

Ботулинотерапия гипертрофических рубцов – введение с помощью микроинъекций препаратов на основе нейротоксина белковой природы (ботулотоксина), блокирующих нервно-мышечную передачу. Протеиновый комплекс, получаемый из бактерий *Clostridium botulinum*, состоит из нейротоксина типа А и некоторых других белков. В физиологических условиях данный

комплекс распадается и высвобождается чистый нейротоксин. Введенный в подкожные мышцы или даже подкожно ботулинический токсин обеспечивает эффект пролонгированной миорелаксации, вследствие чего происходит расслабление чрезмерного натяжения тканей.

Ботулинический токсин типа А (БТ-А) – наиболее широко используемый препарат в эстетической медицине. Считается, что препарат блокирует пресинаптическое высвобождение ацетилхолина вследствие протеолитического расщепления белка семейства SNARE SNAP-25. Однако в последние годы исследования показали, что БТ-А также может блокировать передачу сигналов нехолинергических нейротрансмиттеров и подавлять поглощение трофических молекул, необходимых для синтеза SP и CGRP, что приводит к ингибированию NI.



### Методика введения ботулотоксина

Ботулотоксин вводится вокруг рубца и непосредственно в ткани с формированием внутритрожных и подкожных папул. Токсин разводится в соотношении 1:1. Препарат вводится в пораженную область с интервалом 0,3–1 см через шприц калибра 30 объемом 1 мл. Количество точек введения зависит от размера рубца. Введение повторяют с периодичностью один раз в два – четыре месяца.

### Клинический пример 1

Пациентка А., 45 лет, послеоперационный рубец более пяти лет. Субъективно: зуд в области рубца, болезненность при касании, эстетический дефект. Объективно: по Ванкуверской шкале оценки рубцов (VSS) – 8 баллов.

Пациентке был введен ботулотоксин по вышеуказанной методике. Через две недели был использован VBeam-лазер. Субъективно – полное исчезновение зуда и чувствительности в зоне рубца. Отмечена положительная динамика в виде изменения внешнего вида: цвет рубца стал светлее, при пальпации – мягче и податливее, по VSS – 6 баллов (рис. 1 А, Б).

### Клинический пример 2

Пациентка Б., 38 лет, послеоперационный рубец более трех лет. Субъективно: эстетический дефект. Объективно: по VSS – 6 баллов; по шкале оценки рубцов Стоуни Брук (SBSES) – 2 балла.

После введения ботулотоксина по вышеуказанной схеме рубец стал мягче и меньше по высоте (рис. 2 А, Б).

### Выводы

1. Введение БТ-А является эффективным способом лечения гипертрофических рубцов в комбинации с другими методами.
2. При лечении БТ-А отмечается улучшение не только внешнего вида рубцов, но и субъективных ощущений пациента.
3. Необходимы дальнейшие исследования для определения наиболее эффективных протоколов лечения с использованием внутриочаговых инъекций БТ-А у пациентов с гипертрофическими рубцами. ☺

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Wang Z.C., Zhao W.Y., Cao Y., et al. The roles of inflammation in keloid and hypertrophic scars. *Front. Immunol.* 2020; 11: 603187.
2. Zhang S., Li K., Yu Z., et al. Dramatic effect of botulinum toxin type a on hypertrophic scar: a promising therapeutic drug and its mechanism through the sp-nk1r pathway in cutaneous neurogenic inflammation. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 820817.
3. Rabello F.B., Souza C.D., Farina Júnior J.A. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 69 (8): 565–573.
4. Draaijers L.J., Tempelman F.R.H., Botman Y.A.M., et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 113 (7): 1960–1965.
5. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: a 2020 update of the algorithms published 10 years ago. *Plast. Reconstr. Surg.* 2022; 149 (1): 79e–94e.
6. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014; 12 (5): 105–116.

## Botulinum Therapy in the Treatment of Hypertrophic Scars

E.D. Verbovaya

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

Contact person: Elena D. Verbovaya, verbovaya.lena@gmail.com

*The article discusses the pathophysiology, trigger factors for the development of hypertrophic scars, features of botulinum therapy in this disease, presents clinical examples of the use of botulinum therapy in the treatment of hypertrophic scars.*

**Purpose** – to consider the pathogenesis of hypertrophic scars, to investigate the mechanism of botulinum toxin in the treatment of hypertrophic scars.

*The results of clinical examples show that intralesional injections of botulinum toxin are safe and effective and, in combination with other methods of treatment, lead to a decrease in subjective sensations and the severity of scarring.*

**Conclusions.** Botulinum therapy in combination with other methods is an alternative method for the treatment of hypertrophic scars. When treated with botulinum toxin, there is an improvement not only in the appearance of scars, both according to subjective and objective assessments.

**Key words:** scars, botulinum therapy, botulinum toxin



## Измените свое отношение к акне и розацеа! Вектор «кожа – желудочно-кишечный тракт»

12 мая 2023 г. в рамках Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет» состоялась междисциплинарный симпозиум «Измените свое отношение к акне и розацеа! Вектор «кожа – желудочно-кишечный тракт»», посвященный актуальным вопросам диагностики и лечения широко распространенных и социально значимых дерматозов – акне и розацеа. Ведущие российские эксперты в области дерматологии и гастроэнтерологии с разных точек зрения рассмотрели ключевые вопросы патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики и клинической картины этих заболеваний, обменялись научно-практическим опытом, современными концепциями и клиническими рекомендациями в лечении пациентов с акне и розацеа.



Член-корр. РАН,  
профессор, д.м.н.  
О.Ю. Олисова

Открывая симпозиум, председатель и модератор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Ольга Юрьевна ОЛИСОВА отметила значимость междисциплинарного подхода к ведению

пациентов с акне и розацеа, которые являются хроническими заболеваниями по течению, многогранными по клинической картине и требующими от врача-дерматолога максимального внимания при их лечении. Ольга Юрьевна поблагодарила слушателей за участие в данном междисциплинарном симпозиуме, а также пожелала им успешной и плодотворной работы в ходе конференции.

В ходе междисциплинарной дискуссии врач-дерматолог, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, консультирующий профессор Института красоты «Галактика», член Международного экспертного комитета по лечению акне Елена Александровна АРАВИЙСКАЯ и врач-гастроэнтеролог, д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, иммунологии и аллергологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Михаил Александрович ШЕВЯКОВ обсудили современные методы диагностики и лечения акне.

Как отметила профессор Е.А. Аравийская, несмотря на большой опыт по лечению акне, в клинической практике при ведении конкретных пациентов нередко

### Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам



Профессор, д.м.н. Е.А. Аравийская

возникают сложные вопросы и возможные заблуждения, касающиеся диагностики дерматоза, выбора терапии, роли дерматокосметики.



Профессор, д.м.н. М.А. Шевяков

Акне – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми и закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул,





## Сателлитный симпозиум компании ООО «ГАЛДЕРМА»

пустул, узлов. Диагноз акне устанавливается на основании жалоб, анамнеза и объективных клинических проявлений. Основным критерием постановки диагноза акне является наличие открытых и закрытых комедонов (рис. 1)<sup>1,2</sup>.

Клиническая картина акне у взрослых и подростков различается по расположению очагов поражения на лице. У взрослых поражена U-зона (щеки, область кожи вокруг рта и нижняя часть подбородка), а у подростков – T-зона (лоб, нос, верхняя часть подбородка). Однако в последние годы в ряде работ были пересмотрены классические представления о локализации акне у взрослых. По данным исследований, локализация акне у взрослых может быть аналогичной наблюдаемой при подростковых акне. Оценка частоты распределения акне на лице у взрослых женщин, обращающихся в дерматологическое отделение, показала, что только у 11,2% акне локализовались в нижней трети лица. У 18,4% женщин акне вообще отсутствовали в нижней трети лица<sup>3</sup>.

Кроме того, в исследованиях последних лет получены новые данные о патогенезе акне. Установлено, что продукция кожного сала индуцируется в результате активации ряда известных и новых рецепторов к дигидротестостерону, гистамину, лептину, инсулиноподобному фактору роста (ИПФР). Обнаружено, что усиление секреции кожного сала происходит при активации нейромодуляторных стресс-рецепторов – субстанции P, кортикотропин-релизинг-гормона. По мнению ряда авторов, кожа – это нейроэндокринный орган, обладающий определенными функциями<sup>4</sup>.



Рис. 1. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

Докладчик подчеркнула, что современные представления о патогенетических факторах развития акне обуславливают участие в ведении пациентов специалистов смежных дисциплин, в том числе гастроэнтерологов.

Профессор М.А. Шевяков с точки зрения гастроэнтеролога рассмотрел различные факторы риска, способствующие развитию акне. Он отметил, что особенности питания, функциональные расстройства и некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) играют важную роль в развитии кожных заболеваний. Так, доказано, что «западная» диета способствует заболеванию акне. В качестве продуктов «западной» диеты рассматривают сочетание углеводов с жирами животного происхождения: белая мука, сахар, белый рис, картофель, кукуруза и красное мясо, мясная продукция, молоко, сливочное масло. Подобный рацион питания приводит к формированию билиарно-панкреатической недостаточности и, как следствие, дефициту жирорастворимых витаминов и липидов, необходи-

мых для гидролипидной мантии здоровой кожи. Функциональное билиарное расстройство (ФБР) и заболевания печени, протекающие с нарушением энтерогепатической циркуляции и холестазом, усиливают зуд и воспаление любой этиологии.

В работе турецких исследователей было изучено влияние персональных, семейных факторов и факторов окружающей среды на развитие акне в средиземноморских и восточных районах Турции. В многоцентровом исследовании приняли участие 3826 пациентов с акне и 759 пациентов контрольной группы. Показано, что тяжесть течения акне была более выраженной у пациентов с семейным анамнезом акне. Наиболее частым пусковым фактором заболевания был психологический стресс (рис. 2). Кроме того, исследователи обнаружили положительную корреляцию *acne vulgaris* с потреблением шоколада, хлеба, зеленого чая, молока, белого сахара, спелых бананов, мороженого, яблок, апельсинов и красного мяса. Статистически значимая взаимосвязь выявлена

<sup>1</sup> Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J., et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 56 (4): 651–663.

<sup>2</sup> Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. М.: Фармтек, 2021.

<sup>3</sup> Dréno B., Thiboutot D., Layton A.M., et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29 (6): 1096–1106.

<sup>4</sup> Zouboulis C.C. Sebaceous gland receptors. Dermatoendocrinol. 2009; 1 (2): 77–80.

**Влияние персональных, семейных и факторов окружающей среды на *Acne vulgaris* в средиземноморских и восточных районах Турции**

- Проспективное многоцентровое исследование типа «случай-контроль»
- Всего приняли участие 3826 пациентов с *Acne vulgaris* и 759 пациентов контрольной группы
- Тяжесть акне была серьезнее у пациентов с семейным анамнезом акне
- Наиболее частым пусковым фактором был психологический стресс

Karadağ AS et al., The effect of personal, familial, and environmental characteristic on acne vulgaris: prospective, multicenter, case controlled study. G Ital Dermatol Venereol., 2019, 154(2):177-185

Рис. 2. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор М.А. Шевяков

**Некоторые аспекты дифференциальной диагностики**



**Розацеа:**

- Не характерно повышение продукции кожного сала
- Критерий диагностики: центрофациальный эритема
- Отсутствие комедонов
- Папулопустулезные элементы менее болезненны при пальпации



**Гранулематозная розацеа:**

- Стойкая папулезная розацеа
- Реактивность к проводимой терапии
- Отсутствие гиперпродукции кожного сала
- Отсутствие комедонов
- Элементы одинаковы по размеру
- Красновато-коричневый или слегка желтоватый оттенок папул, возможно формирование рубчиков
- \* эрите «блочного железа» при витропрессии



**Периоральный дерматит:**

- Жжение
- Топическая стероиды?
- «Непереносимость» косметических средств
- Возможны перифокально расположенные высыпания
- Не характерно повышение продукции кожного сала
- Отсутствие комедонов
- Красная кайма губ: зона 1-2 мм, свободная от высыпаний
- Мелкие папулы, папуловезикулы на фоне эритемы
- Папулопустулезные элементы не болезненны при пальпации

Рис. 3. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

при сравнении степени тяжести акне и таких диетических факторов, как шоколад, молоко и семена подсолнечника<sup>5</sup>.

В другом исследовании, выполненном в Малайзии, была определена связь акне с употреблением сладостей, картофеля, чипсов, орехов, йогурта, мороженого, газированных напитков. Авторами был сделан вывод, что употребление молока и шоколада может играть определенную роль в развитии акне<sup>6</sup>.

По словам профессора Е.А. Аравийской, важное значение при ведении пациента с акне имеет правильный диагностический алгоритм. Согласно современным клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2020 г.), диагноз акне устанавливается на основании клинической картины. В большинстве случаев для постановки диагноза акне проведение дополнительных лабораторных исследований (микроскопия, посев содержимого пустул) не требуется<sup>7</sup>.

В клинической практике необходимо учитывать аспекты дифференциальной диагностики акне. Дифференциальная диагностика акне чаще всего проводится с розацеа, гранулематозной розацеа и периоральным дерматитом. Критерием постановки диагноза *розацеа* является стойкая центрофациальная эритема, в отличие от комедонов при акне. Для розацеа характерны отсутствие гиперпродукции кожного сала, наличие менее болезненных папуло-пустулезных элементов по сравнению с акне. *Гранулематозная розацеа* отличается резистентностью к проводимому лечению и характеризуется наличием одинаковых по размеру элементов красновато-коричневого или слегка желтоватого оттенка. При *периоральном дерматите* выявляются мелкие папулы, папуловезикулы, не болезненные при пальпации. Пациенты предъявляют жалобы на зуд и жжение в пораженной области. К развитию периорального дерматита могут приводить непереносимость увлажняющих косметических средств, длительное применение топических глюкокортикостероидов (ГКС) (рис. 3).

Далее профессор Е.А. Аравийская на примере клинических случаев прокомментировала подходы к дифференциальной диагностике акне. У пациентки с выраженной микрогенной после многоэтапной пластики нижней челюсти в послеоперационном периоде наблюдались такие симптомы, как покраснение кожи лица, папулопустулезные элементы и гипопигментированные участки. Несмотря на схожесть симптомов с розацеа, у пациентки диагностированы акне в легкой форме, вызванные систематическим использованием средств для умывания, содержащих кислоты, применением скра-

<sup>5</sup> Karadağ A.S., Balta İ., Sarıcaoğlu H., et al. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case controlled study. G. Ital. Dermatol. Venereol. 2019; 154 (2): 177–185.

<sup>6</sup> Suppiah T.S.S., Sundram T.K.M., Tan E.S.S., et al. Acne vulgaris and its association with dietary intake: a Malaysian perspective. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2018; 27 (5): 1141–1145.

<sup>7</sup> Клинические рекомендации. Акне вульгарные. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020 г. <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>



## Сателлитный симпозиум компании ООО «ГАЛДЕРМА»

бов. На коже лица были выявлены открытые и закрытые комедоны, что указывает на наличие акне.

У другого пациента, врача, работающего в «красной зоне» больницы в период пандемии COVID-19, после длительного ношения маски на коже лица в области подбородка в зоне роста бороды наблюдались папулезные элементы, некоторые с гнойным отделяемым. Пациенту назначили лечение пиодермии с использованием топического антибиотика. Однако на фоне лечения было отмечено ухудшение состояния кожи, образование новых высыпаний. Было высказано предположение о наличии у пациента инфильтративно-нагноительной формы дерматомикоза, вызываемой грибами рода *Trichophyton rubrum*. С учетом поражения волосяных фолликулов пациенту была назначена топическая и системная антимикотическая терапия, которая привела к излечению.

В продолжение темы диагностики акне профессор М.А. Шевяков отметил, что при наблюдении пациентов с акне необходимо обращать внимание на целый ряд лабораторных и клинических данных. Одним из информативных биохимических показателей крови является уровень адипонектина. Адипонектин – гормон, который синтезируется и секретируется белой жировой тканью, преимущественно адипоцитами висцеральной зоны. Концентрация адипонектина в плазме крови имеет четкую отрицательную корреляцию с индексом атерогенности, уровнем триглицеридов, аполипопротеина В (Апо-В), а также положительную корреляцию с липопротеидами высокой плотности. Этот белок регулирует энергетический гомеостаз и оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. Уровень адипонектина снижается при ожирении, при этом повышаются уровни лептина, резистина и про-

### Гликемические факторы, инсулино-резистентность и адипонектин

- ❖ 50 пациентов с *Acne vulgaris* и 36 здоровых субъектов
- ❖ Гликемический индекс и уровни гликемической нагрузки были значительно выше ( $P = 0,022$  и  $P = 0,001$ , соответственно), а уровни адипонектина в сыворотке были значительно ниже ( $P = 0,015$ ) у пациентов с *Acne vulgaris*, чем у контрольных субъектов
- ❖ Была обнаружена обратная корреляция между концентрацией адипонектина в сыворотке и гликемическим индексом ( $P = 0,049$ ,  $r = -0,212$ )
- ❖ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Диета с высоким гликемическим индексом положительно ассоциировалась с вульгарными угрями
- ❖ Дефицит адипонектина может быть патогенетическим кофактором, способствующим заболеванию акне

Cerman AA et al. Dietary glycemic factors, insulin resistance and adiponectin levels in acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016; 75 (1): 155-62 (ISSN: 1097-6787)

Рис. 4. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор М.А. Шевяков

### Акне и гликемический индекс

- ❖ **Продукты с высоким гликемическим индексом**, такие как сахар, изделия из белой муки и белый рис, быстро всасываются, что приводит к повышению уровня глюкозы в сыворотке крови и повышает уровень инсулина и ИПФР-1 (инсулино-подобного фактора роста 1)
- ❖ Инсулин и ИПФР1 увеличивают производство кожного сала, стимулируют синтез андрогенов корой надпочечников, а также увеличивают биодоступность андрогенов, и это играет определенную роль в патогенезе акне

Smith RN, Mann NJ, Braue A, et al., 2007

Рис. 5. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор М.А. Шевяков

воспалительного цитокина – фактора некроза опухоли альфа<sup>8</sup>. Турецкие исследователи изучили возможные ассоциации между гликемическим индексом, гликемической нагрузкой, потреблением молока, резистентностью к инсулину и уровнями адипонектина в патогенезе акне. Установлено, что гликемический индекс и уровни гликемической нагрузки были существенно выше, а уровни адипонектина в сыворотке крови были значительно ниже у пациентов с *acne vulgaris*, чем у здоровых пациентов контрольной группы. Была обнаружена обратная корреляция между концентрацией адипонектина в сыворотке и гликемическим индексом. Таким образом, диета

с высоким гликемическим индексом положительно ассоциировалась с акне. Дефицит адипонектина может быть патогенетическим кофактором, способствующим заболеванию акне (рис. 4)<sup>8</sup>. Продукты с высоким гликемическим индексом, такие как сахар, изделия из белой муки, белый рис, быстро всасываются, что приводит к быстрому повышению уровня глюкозы в сыворотке крови и повышает уровень инсулина и ИПФР. Инсулин и ИПФР увеличивают производство кожного сала, стимулируют синтез андрогенов корой надпочечников, а также увеличивают биодоступность андрогенов. Эти процессы играют определенную роль в патогенезе акне (рис. 5)<sup>9</sup>.

<sup>8</sup> Cerman A.A., Aktas E., Altunay I.K. et al. Dietary glycemic factors, insulin resistance and adiponectin levels in acne vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol. 2016; 75 (1): 155-162.

<sup>9</sup> Smith R.N., Mann N.J., Braue A., et al. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 57 (2): 247-256.

### Клинические признаки ФБР

- I. Жалобы на горечь во рту, «горькую изжогу», неприятный запах изо рта, непереносимость жирного и жареного, вздутия живота, «светлый» разнооформленный стул
- II. Желчные кислоты, без нейтрализации пищей, всасываясь, вызывают зуд
- III. «Свободная» желчь, раздражая кишечник, провоцирует не только кишечные симптомы, но и дисбиоз
- IV. В копрограмме – «нейтральный жир» и «жирные кислоты» ++ и +++<sup>11</sup>. Вторичная ферментопатия лишает кожу пациента эссенциальных фосфолипидов и жирорастворимых витаминов – появляется т.н. «проблемная кожа»

EASL Clinical Practice Guidelines. Journal of Hepatology 2009; 51(2):237–267.

*Рис. 6. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор М.А. Шевяков*

«Западный» рацион питания характеризуется высоким содержанием не только продуктов с высоким гликемическим индексом, но и молока и молочных продуктов. При этом молоко, произведенное в западных странах, возможно, содержит гормоны роста, анаболические стероиды и значительное количество легких углеводов. Однако давно известно, что заболеваемость акне практически отсутствует в некоторых группах населения, например, в Папуа – Новой Гвинеи и Парагвае. В этих странах традиционно отсутствует молоко в рационе<sup>10</sup>.

По мнению гастроэнтеролога, одним из негативных факторов, влияющих на состояние кожи, является нарушение эмульгации жиров на фоне измененного тока желчи. Как известно, желчь играет важную роль в пищеварении. Соответственно, нарушение всасывания эссенциальных фосфолипидов, жирорастворимых витаминов, необходимых для формирования качественной гидролипидной мантии кожи, приводит к развитию различных заболеваний кожи, в частности акне. Функциональные билиарные рас-

стройства – нарушения функции желчевыводящей системы, сопровождающиеся такими клиническими признаками, как систематическая горечь во рту, «горькая» изжога, неприятный запах изо рта, непереносимость жирного и жареного, вздутие живота, светлый разнооформленный стул. В анализе кала на копрограмму у пациентов с ФБР обнаруживаются нейтральный жир и жирные кислоты, что характерно для нарушенного желчеотделения (рис. 6)<sup>11</sup>.

Кроме того, накопленные данные исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с акне снижен уровень витамина D. По данным систематического обзора, уровни витамина D в сыворотке крови у пациентов с акне были более низкими по сравнению с контролем. Полученные результаты указывают на то, что дефицит витамина D почти в полтора раза чаще встречается у пациентов с акне, чем у здоровых лиц<sup>12</sup>. Таким образом, у пациентов с ФБР акне может протекать тяжелее.

Профессор М.А. Шевяков поделился с дерматологами практическими советами, которые могут помочь в диагностическом поиске

при ведении пациентов с акне. Простым способом определения наличия ФБР у больных с жалобами на проблемы с кожей является визуальный осмотр языка и склер глаз пациента. Как правило, язык пациентов с ФБР обложен тотальным специфическим «желчным» налетом желто-зеленого цвета. При осмотре слизистой оболочки глаз у пациентов с ФБР отмечается ангулярная субиктеричность склер – периферия слизистой глаза окрашена в желтый цвет. Также признаком нарушений желчеотделения может являться обесцвечивание кала, поэтому при осмотре необходимо уточнить у пациента, бывает ли у него светлый стул.

Поскольку причинами билиарной дисфункции у пациентов с акне могут быть не только «западная» диета, но и стресс, аномалии желчного пузыря, паразитарные инвазии, для подтверждения диагноза могут потребоваться дополнительные инструментальные и лабораторные исследования. Следует помнить, что успешное лечение кожного заболевания зависит от своевременного выявления и терапии паразитарной инвазии кишечника.

По словам докладчика, диагностика заболеваний пищеварительного тракта, сопровождающихся холестазом, тоже является задачей гастроэнтеролога, который консультирует пациента по направлению коллеги-дерматолога. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП, или неалкогольный стеатогепатит) – хроническое заболевание печени метаболического генеза, характеризующееся изменением ткани паренхимы печени вследствие заполнения гепатоцитов жиром. Прогрессирование НАЖБП приводит к развитию стеатоза, неалкогольного стеатогеп-

<sup>10</sup> Bronsnick T, Murzaku E.C., Rao B.K. Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 71 (6): 1039.e1–1039.e12.

<sup>11</sup> EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J. Hepatol. 2009; 51 (2): 237–267.

<sup>12</sup> Wang M., Zhou Y., Yan Y. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in acne patients: a systematic review and meta-analysis. J. Cosmet. Dermatol. 2021; 20 (12): 3802–3807.



## Сателлитный симпозиум компании ООО «ГАЛДЕРМА»

патита и цирроза печени. На фоне различных заболеваний ЖКТ, в том числе патологий печени, желчного пузыря и его протоков, верхних отделов тонкого кишечника, у больных развивается холестаза. Клинические симптомы холестазы включают следующие: кожный зуд, желтушность, иктеричность склер, слабость, темный цвет мочи и обесцвечивание кала. Диагностика холестазы заключается в определении уровня щелочной фосфатазы, прямого билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы. К поздним последствиям холестазы относят стеаторею, коагулопатию, «печеночную остеодистрофию», ухудшение состояния кожного покрова, сопровождающееся первичными и вторичными высыпаниями (проблемную кожу)<sup>11</sup>.

Практикующим врачам необходимо иметь в виду, что индекс массы тела – важный элемент скрининга на метаболический синдром и стеатогепатит.

Далее профессор Е.А. Аравийская остановилась на наиболее распространенных в клинической практике вопросах выбора терапии у пациентов с акне. Она подчеркнула, что врачам следует руководствоваться международными и российскими клиническими рекомендациями (рис. 7), в соответствии с которыми достойное место в лечении акне отведено ретиноидам, в частности топическим. В ряде научных публикаций было доказано, что топические ретиноиды действуют на микрокомедоны, обладают дозозависимым действием, оказывают влияние на врожденный иммунитет и поддерживают ремиссию заболевания. На сегодняшний день комбинация топического ретиноида адалапена и бензоила пероксида (БПО), согласно рекомендациям

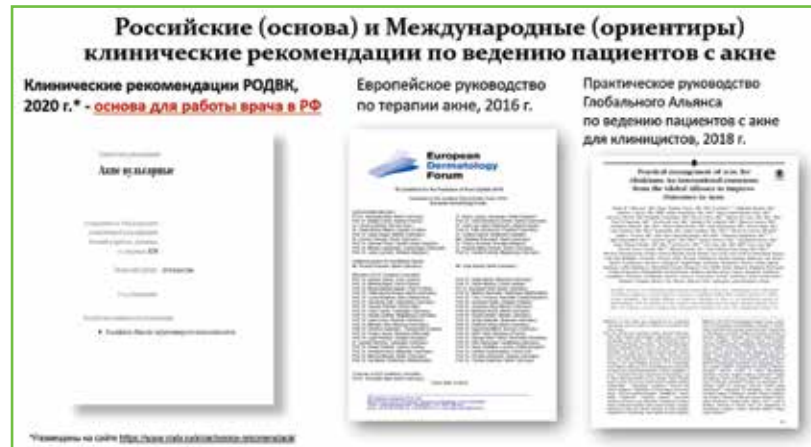


Рис. 7. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

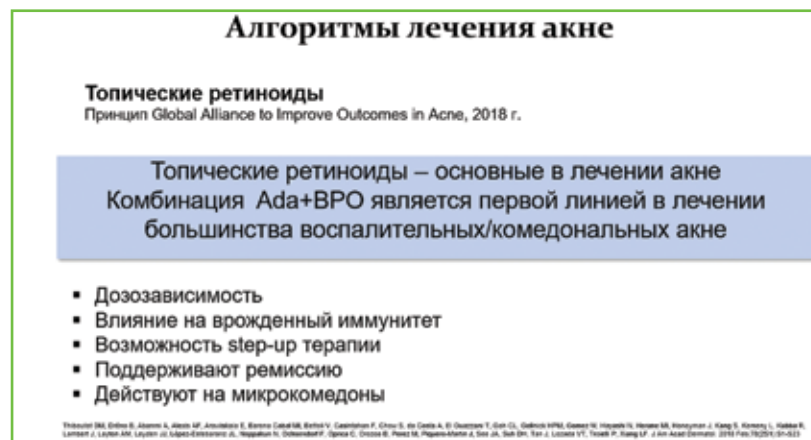


Рис. 8. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

Глобального альянса по ведению пациентов с акне (2018), считается первой линией в лечении большинства воспалительных/комедональных акне (рис. 8)<sup>13</sup>.

Кроме того, накоплены данные об эффективности ретиноидов в отношении активации генов, изменяющих процессы кератинизации фолликулов, пролиферацию клеток и воспаление. Все вышеперечисленные эффекты ретиноидов вывели их на основное место в терапии акне<sup>13, 14</sup>.

Елена Александровна напомнила слушателям, что микрокомедоны – наиболее ранние формирования, которые являются предшественниками воспалительных элементов акне<sup>15</sup>. Сегодня среди препаратов, доказанно воздействующих на микрокомедоны, можно отметить топические и системные ретиноиды, ципротерона ацетат и др. В связи с этим экспертом был дан практический совет: топические ретиноиды необходимо наносить на все зоны поражения,

<sup>13</sup> Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A., et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J. Am. Acad. Dermatol. 2018; 78 (2 Suppl 1): S1–S23.

<sup>14</sup> Khalil S., Bardawil T., Stephan C., et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. J. Dermatolog. Treat. 2017; 28 (8): 684–696.

<sup>15</sup> Zouboulis C.C. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? Dermatology. 2001; 203 (4): 277–279.

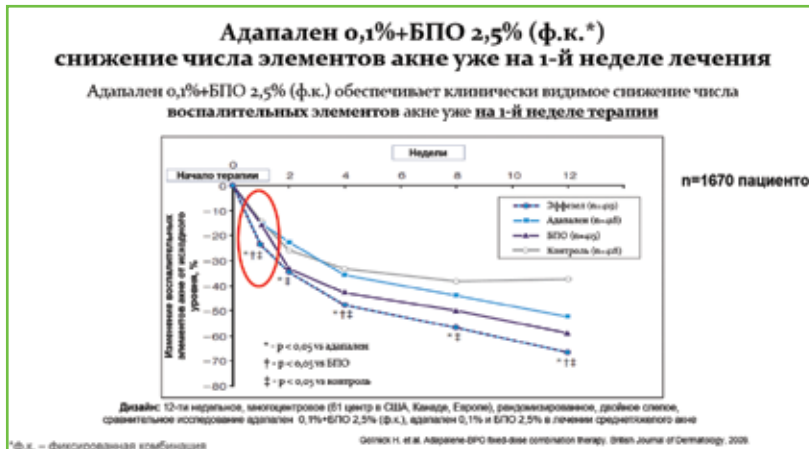


Рис. 9. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

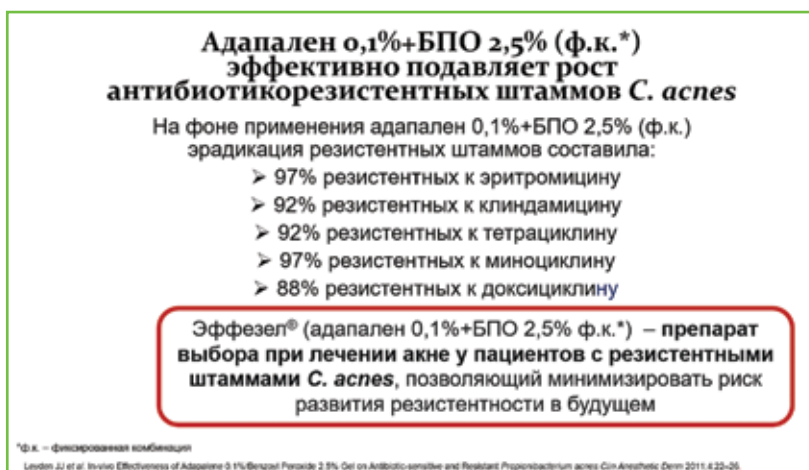


Рис. 10. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

а не только точно на видимые воспалительные элементы. Причиной неэффективности лечения в большинстве случаев является отсутствие должного воздействия на микрокомедоны. Кроме того, при назначении лечения необходимо учитывать роль андрогенов в патогенезе акне<sup>16,17</sup>.

Углубленные международные исследования последних лет неопровержимо доказывают, что акне – первично-воспалительный дерматоз. Установлено, что воспаление может предшествовать образованию комедонов<sup>18</sup>. При этом, согласно данным иммуногистохимических

исследований, воспалительные элементы акне возникают в 54% случаев из комедонов, в 12% – на фоне эритематозных пятен и в 6% случаев – в области рубцов, в особенности у тех пациентов, которые не получали адекватной терапии<sup>18</sup>.

По данным других исследований, пальмитиновая кислота является ключевым индуктором воспаления при акне. Показано, что пальмитиновая кислота в культуре себоцитов обладает выраженным провоспалительным эффектом. У человека уровень пальмитиновой кислоты в плазме увеличивается при употреблении в пищу большого количества жиров<sup>19</sup>.

Для лечения акне в настоящее время используются комбинации топических препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза. Фиксированная комбинация адапалена 0,1% и БПО 2,5% (Эффезел®) характеризуется синергетическим эффектом и действует на все патогенетические факторы развития акне<sup>20</sup>. По данным широкомасштабных международных клинических исследований с участием 1670 пациентов с акне, препарат Эффезел® обеспечивает видимое снижение числа воспалительных и невоспалительных элементов акне уже на первой неделе терапии. Комбинированный препарат, согласно данным тех же исследований, за счет синергизма действующих веществ обеспечивает более раннее начало действия при благоприятном профиле безопасности при лечении акне по сравнению с монотерапией адапаленом и БПО (рис. 9)<sup>21</sup>.

<sup>16</sup> Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J. Am. Acad. Dermatol. 2009; 60 (5 Suppl): S1–S50.

<sup>17</sup> Gollnick H.P., Bettoli V., Lambert J., et al. Consensus-based practical and dailyguide for the treatment of acne patients. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016; 30 (9):1480–1490.

<sup>18</sup> Weiss J.S. Messages from molecules: deciphering the code. J. Drugs Dermatol. 2013; 12 (6): s70–s72.

<sup>19</sup> Jung Y.-R., Shin J.-M., Kim C.-H., et al. Activation of NLRP3 inflammasome by palmitic acid in human sebocytes. Ann. Dermatol. 2021; 33 (6): 541–548.

<sup>20</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Эффезел®, пер. уд. № ЛП-000738.

<sup>21</sup> Gollnick H.P., Draelos Z., Glenn M.J., et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. Br. J. Dermatol. 2009; 161 (5): 1180–1189.



## Сателлитный симпозиум компании ООО «ГАЛДЕРМА»

Как известно, *Cutibacterium acnes* рассматривается как один из патогенетических факторов возникновения акне. Результаты многочисленных исследований подтвердили, что комбинация адапалена 0,1% и БПО 2,5% эффективно (в 88–97% случаев) подавляет рост антибиотикорезистентных штаммов *S. acnes*. Комбинированный препарат Эффезел® – препарат выбора при лечении акне у пациентов с резистентными штаммами *S. acnes*, позволяющий также минимизировать риск развития резистентности в будущем (рис. 10)<sup>22</sup>.

Профессор Е.А. Аравийская подчеркнула, что начинать лечение пациентов с акне легкого и среднетяжелого течения рекомендуется с наружной терапии, поскольку топические препараты обладают более благоприятным профилем безопасности по сравнению с системной терапией. В 2018 г. был опубликован обзор, доступный в международной медицинской базе Кокрановская библиотека (Cochrane Database), в котором проанализировали результаты 31 рандомизированного клинического исследования (РКИ) с участием 3836 пациентов с акне от легких до очень тяжелых, чтобы ответить на вопрос, есть ли преимущество системного изотретиноина перед традиционными методами наружной терапии при легком и среднетяжелом течении акне. Вывод прозвучал так: «Недостаточно данных из РКИ, поэтому ответа на вопрос в настоящее время нет»<sup>23</sup>.

Метаанализ трех международных многоцентровых клинических исследований с участием



Рис. 11. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

3853 пациентов показал, что применение комбинированного топического препарата Эффезел® у пациентов со среднетяжелым течением акне и высоким исходным количеством воспалительных элементов сопровождалось наибольшим эффектом от лечения. Таким образом, можно сделать вывод, что эффективность препарата Эффезел® усиливается с увеличением количества воспалительных элементов акне на исходном уровне (рис. 11)<sup>24</sup>.

Как отметила докладчик, результаты клинических исследований подтверждаются наблюдениями в реальной практике. Использование фиксированной комбинации адапалена 0,1% и БПО 2,5% у пациентов со среднетяжелым течением акне, сопровождающихся большим объемом

воспалительных элементов, характеризовалось значительным сокращением воспалительных элементов, хорошей переносимостью и профилем безопасности. В метаанализе данных трех многоцентровых рандомизированных клинических исследований показано, что комбинированный препарат Эффезел® показал одинаковые результаты по эффективности, безопасности и переносимости при лечении акне как у взрослых женщин, так и у девушек-подростков<sup>25</sup>.

Профессор Е.А. Аравийская отметила, что, согласно данным ряда международных публикаций, не только тяжелое, но и среднетяжелое и даже легкое течение акне может заканчиваться рубцовыми изменениями (рис. 12)<sup>26,27</sup>. К факторам риска

<sup>22</sup> Leyden J.J., Preston N., Osborn C., Gottschalk R.W. In-vivo effectiveness of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel on antibiotic-sensitive and resistant *Propionibacterium acnes*. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2011; 4 (5): 22–26.

<sup>23</sup> Costa C.S., Bagatin E., Martimbiano A.L.C., et al. Oral isotretinoin for acne. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 11: CD009435.

<sup>24</sup> Feldman S.R., Tan J., Poulin Y., et al. The efficacy of adapalene-benzoyl peroxide combination increases with number of acne lesions. J. Am. Acad. Dermatol. 2011; 64 (6): 1085–1091.

<sup>25</sup> Gold L.S., Baldwin H., Rueda M.J., et al. Adapalene-benzoyl peroxide gel is efficacious and safe in adult female acne, with a profile comparable to that seen in teen-aged females. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2016; 9 (7): 23–29.

<sup>26</sup> Tan J., Tang J., Gupta A.K., et al. Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk. J. Cutan. Med. Surg. 2010; 14: 156–160.

<sup>27</sup> Layton A.M., Henderson C.A., Cunliffe W.J., et al. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. Clin. Exper. Dermatol. 1994; 19: 303–308.

### Частота образования рубцов при акне

- **87%** - у пациентов с легкими/среднетяжелыми акне (n=843/973)
- ✓ **63%** - легкие (незначительные) рубцовые изменения
- ✓ **20%** - среднетяжелые рубцы
- ✓ **5%** - тяжелые рубцы

- Психологические последствия акне возможны у лиц с различной тяжестью течения акне

Tan J, et al. J Cutan Med Surg. 2010;14:156-160; Layton AM, et al. Clin Exper Dermatol. 1994;19:303-308.

Рис. 12. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

### Жегу Тан (Канада) об атрофических пост-акне рубцах – ключевые факты

- Существуют различные методики коррекции пост-акне рубцов, такие как введение филлеров и скинбустеров, дермабразия, лазерные и др. аппаратные и косметологические процедуры, но они могут быть не доступны или не показаны пациенту

**Ранняя, клинически и патогенетически обусловленная лекарственная терапия акне минимизирует риск образования пост-акне рубцов**

J. Tan et al. Development of atrophic acne scar risk assessment tool. JEADV, 2017

Рис. 13. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

образования рубцов относятся наследственность, длительность заболевания до начала лекарственной терапии, манипуляции с очаговыми поражениями, в том числе самоэксориация, небрежная экстракция элементов акне косметологом и др.<sup>28</sup>

Накопленные данные подтверждают необходимость раннего начала патогенетически и клинически обусловленной терапии акне для профилактики формирования рубцов (рис. 13)<sup>28</sup>. По данным международных клинических исследований,

длительное (6 месяцев) применение фиксированной комбинации адапалена 0,1% с БПО 2,5% после окончания основного курса лечения акне приводит к снижению риска развития новых атрофических рубцов и выраженности уже имеющихся рубцовых изменений у пациентов с акне<sup>29</sup>.

В клинических рекомендациях РОДВК для профилактики формирования пост-акне рубцов пациентам показано применение комбинированного препарата адапален 0,1% + БПО 2,5% в форме геля один раз в сутки в течение шести месяцев (рис. 14)<sup>7</sup>.

Елена Александровна порекомендовала слушателям при обострении акне на фоне инвазивных косметологических процедур в качестве препарата «скорой помощи» применять БПО в форме геля 2,5% и 5% (препарат Базирон® АС). Как известно, БПО оказывает выраженное противомикробное действие на *S. acnes*, обладает кератолитическим эффектом и подавляет продукцию кожного сала. Гель с БПО 2,5% и 5% можно применять при ранних проявлениях папуло-пустулезных акне (легко-средняя степень тяжести, небольшое количество воспалительных элементов) у подростков с 12 лет и взрослых. Препарат Базирон® АС создан на инновационной гидрогелевой основе – кополимера метакриловой кислоты (acrylates copolymer – АС). Технология АС обеспечивает всасывание избытка кожного сала с поверхности кожи, а глицерин, также входящий в состав препарата, – смягчение и увлажнение кожи (рис. 15)<sup>7, 13, 30, 31</sup>.

<sup>28</sup> Tan J, Thiboutot D., Gollnick H., et al. Development of an atrophic acne scar risk assessment tool. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31 (9): 1547–1554.

<sup>29</sup> Dreno B., Tan J., Rivier M., et al. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31 (4): 737–742.

<sup>30</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата Базирон® АС, гель для наружного применения, 2,5 %, 5 %, рег. уд. № П N014057/01.

<sup>31</sup> Самгин М.А., Монахов С.А. Базирон® АС 5% гель в терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2003; 4.



# GALDERMA

EST. 1981

## Эффезел® 0,1% / 2,5% гель адапален / БПО ф.к.\*

Оригинальный<sup>1</sup> комбинированный  
лекарственный препарат  
для наружной терапии акне с 9 лет и старше<sup>2</sup>

Эффезел® – воздействует на все  
патогенетические факторы развития акне<sup>2-5</sup>

Эффезел® – единственный комбинированный  
препарат, рекомендуемый для терапии акне,  
поддерживающей терапии акне  
и профилактики рубцов пост-акне<sup>6</sup>

Эффезел® удобен в применении –  
формирует приверженность  
к лечению со стороны пациента<sup>7</sup>



\*фиксированная комбинация



1. Сведения о первой регистрации препаратов доступны на сайте Европейского Медицинского Агентства по адресу <https://www.ema.europa.eu/>
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эффезел®, рег. уд. № ЛП-000738
3. Gollnick H. et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *British Journal of Dermatology*, 2009
4. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V. et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60:S1-50;
5. Tan J. et al. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatol. Treat.* 2011, 22(4):197-205.
6. Клинические рекомендации. Акне вульгарные. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020 г. <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>
7. Maria J. Rueda. Acne subject preference for pump over tube for dispensing fixed-dose combination adapalene 0,1%/benzoyl peroxide 2,5% gel. *Dermatol Therapy*, 2014

ООО «ГАЛДЕРМА», Россия 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 15, этаж 34, офис 34.01,  
тел.: +7 (495) 540-50-17, e-mail: [PV.Russia@galderma.com](mailto:PV.Russia@galderma.com)

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**  
**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

RU-EDG-2300004/0723



Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет»

**Клинические рекомендации Акне, РОДВК, 2020 г.  
Профилактика формирования рубцов пост-акне**

- Для профилактики формирования рубцов пост-акне пациентам рекомендуется\*:
  - Комбинированный препарат **адапален (0,1%) + бензоила пероксид (2,5%)**, гель 1 раз в сутки в течение 6 месяцев снижает риск образования новых атрофических рубцов, а также улучшает общую выраженность рубцов при акне
  - Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

\*Другие рекомендованных лекарственных препаратов для профилактики формирования рубцов пост-акне в данном Разделе нет

Клинические рекомендации. Акне vulgaris. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020 г.  
https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/

Рис. 14. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

**Базирон® АС (гель бензоила пероксида 2,5% и 5%)  
для пациентов с небольшим числом элементов угревой сыпи  
в виде папул и пустул на лице<sup>1-3</sup>**

**БЕНЗОИЛА ПЕРОКСИД – ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО<sup>1</sup>**

- Подавляет продукцию кожного сала
- Противомикробное действие: подавляет рост *S. acnes*
- Кератолитическое действие

**АС – ACRYLATES COPOLYMERS (кополимер/сополимер метакриловой кислоты) в составе Базирон® АС (вспомогательное вещество)<sup>1</sup>**

**Технология АС метакриловой кислоты сополимера обеспечивает всасывание избытка кожного сала, а глицерин – смягчение и увлажнение кожи<sup>3</sup>**

**Кожное сало и ко(со)полимер метакриловой кислоты**

Фото из видеоролика компании Galderma

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Базирон® АС, сайт производителя, компания, ЗНП, 11% (англ. яз. №Т-02102701)  
2. Клинические рекомендации. Акне. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, РОДВК, 2020 г. <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>  
3. Влияние технологии АС метакриловой кислоты на удаление кожного сала (англ. яз.) сайт производителя, компания, ЗНП, 11% (англ. яз. №Т-02102701)  
© Сторк В.А., Россия, С.З. Базирон® АС 2,5% и 5% Гель и Крем или Базирон® АС 2,5% и 5% Крем

Рис. 15. Презентация «Акне. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.А. Аравийская

По итогам выступлений эксперты представили практические рекомендации по лечению акне с точки зрения дерматолога и гастроэнтеролога.

Так, профессор М.А. Шевяков подчеркнул, что пациентам с акне следует придерживаться рекомендаций по ограничению в рационе питания молока, шоколада и других продуктов с высоким гликемическим индексом. Осмотр слизистой языка, склер глаз, корректный сбор анамнеза, результаты ультразвукового исследования ЖКТ и биохимического исследования крови могут облегчить раннюю диагностику заболеваний желчевыводящих путей и печени, объясняя тяжесть течения акне.

В заключение своего выступления профессор Е.А. Аравийская еще раз подчеркнула, что акне – хронический воспалительный дерматоз. К препаратам выбора для лечения акне прежде всего относят топические ретиноиды и БПО. Комбинация адапалена и БПО является первой линией в лечении большинства воспалительных/комедональных акне. В схему комплексного лечения акне необходимо включать применение дерматокосметических средств, направленных на специализированное очищение, защиту и увлажнение кожи.



Профессор, д.м.н.  
Е.С. Снарская

**Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам**

В продолжение темы междисциплинарного подхода к лечению дерматозов врач-дерматолог, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета) Елена Сергеевна СНАРСКАЯ и врач-гастроэнте-

ролог, профессор М.А. Шевяков рассмотрели особенности классификации, клинического течения, диагностики и лечения розацеа. Как отметила профессор Е.С. Снарская в начале своего выступления, розацеа – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов, фим и поражения глаз<sup>32</sup>. Роза-

<sup>32</sup> Клинические рекомендации. Розацеа. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020 г. <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>



## Сателлитный симпозиум компании ООО «ГАЛДЕРМА»

цеа встречается у лиц обоего пола в возрасте 30–50 лет (чаще у женщин), имеющих определенную генетическую предрасположенность к транзиторному покраснению кожи лица вследствие расширения сосудов, реже – шеи и зоны декольте. Данному дерматозу больше подвержены лица первого и второго (североевропейского) фототипа (так называемые «приливы кельтов»), однако заболевание может встречаться при любом фототипе кожи. В странах Европы заболеваемость розацеа в среднем составляет 1,5–10%, в России, по данным исследования RISE, – 5%<sup>33,34</sup>.

На сегодняшний день, согласно руководству по критериям диагностики розацеа, разработанному международной группой экспертов в 2002 г., а также клиническим рекомендациям по диагностике и лечению розацеа РОДВК 2020 г., выделяют четыре основных подтипа (субтипа) розацеа, соответствующих эритематозной, папуло-пустулезной, гипертрофической стадиям и офтальморозацеа в прежних классификациях, и один вариант – гранулематозную розацеа. Подтипы розацеа: подтип I – эритемато-телеангиэктатический; подтип II – папуло-пустулезный; подтип III – фиматозный; подтип IV – глазной<sup>32,33</sup>.

Елена Сергеевна отметила, что в клинической практике часто встречаются случаи сочетания различных симптомов, что означает наличие более чем одного подтипа розацеа у одного пациента (рис. 16)<sup>35</sup>. Согласно руководству по критериям диагностики розацеа, разработанному международной группой экспертов, к основным клиническим критериям розацеа относят транзиторную эритему, стойкую эритему, телеангиэктазии, папулы

### Классификация розацеа – “перекрывание” симптомов различных подтипов

- В 2002 г. международная группа экспертов (под руководством Jonathan Wilkin, США\*) опубликовала руководство по критериям диагностики розацеа, которое описывает **четыре подтипа данного заболевания**<sup>1</sup>
- Тем не менее, у пациентов часто **присутствует “наложение” различных симптомов**, что означает наличие более чем одного подтипа заболевания<sup>2</sup>

\*Jonathan Wilkin, MD, USA, Chairman of the National Rosacea Society Expert Committee – Председатель Экспертного комитета Национального общества по розацеа, США

Подтип	Эритемато-телеангиэктатический (ЭТП)	Папуло-пустулезный (ППП)	Фиматозный (ФИМ)	Офтальморозацеа (ОФТ)
Распространенность <sup>2</sup>	64%	36%	24%	36%

1. Wilkin J. et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(4): 584–587.  
2. Del Rosso JQ. Advances in Understanding and Managing Rosacea: Part 2 The Central Role, Evaluation, and Medical Management of Diffuse and Persistent Facial Erythema of Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5(3): 26–36.  
\*Wilkin J, et al. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5): 915–12

Рис. 16. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.С. Снарская

и пустулы. Наличие одного и более основных критериев свидетельствует о розацеа. Диагноз розацеа подтверждают один или несколько дополнительных критериев, таких как симптомы жжения, покалывания, отек лица, сухость кожи, воспалительные бляшки, «глазные» симптомы, фиматозные изменения. Для диагностики заболевания необходимо наличие как минимум двух критериев<sup>33</sup>.

Профессор Е.С. Снарская акцентировала внимание аудитории, что при диагностике розацеа, как правило, нет необходимости в проведении дополнительных лабораторных исследований. Согласно современным рекомендациям РОДВК, не рекомендуется применять микроскопию с целью обнаружения *Demodex* и проводить посев содержимого пустул. В ряде случаев рекомендуется консультация врача-офтальмолога с целью уточнения диагноза при офтальморозацеа. Также пациентам может понадобиться консультация врача-гастроэнтеролога для

уточнения объема и характера дополнительного обследования. Инструментальные диагностические исследования при розацеа не применяются<sup>32</sup>.

Профессор М.А. Шевяков рассмотрел подходы к диагностике розацеа с точки зрения гастроэнтеролога. Он отметил, что у пациентов с розацеа часто встречаются сопутствующие патологии ЖКТ, особенно хронические воспалительные заболевания кишечника. По данным крупномасштабного исследования с участием 49 475 пациентов, розацеа ассоциируется с определенными заболеваниями ЖКТ, в частности болезнью Крона, язвенным колитом, целиакией и инфекцией *Helicobacter pylori*<sup>36</sup>.

В ряде эпидемиологических исследований и экспериментальных работ показана прямая связь розацеа с инфекцией *H. pylori*. В систематическом обзоре 27 исследований установлена четкая ассоциация инфекции *H. pylori* с розацеа. Результаты исследований свидетель-

<sup>33</sup> Wilkin J., Dahl M., Detmar M., et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46 (4): 584–587.

<sup>34</sup> 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.

<sup>35</sup> Del Rosso J.Q. Advances in Understanding and Managing Rosacea: Part 2 The Central Role, Evaluation, and Medical Management of Diffuse and Persistent Facial Erythema of Rosacea. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2012; 5 (3): 26–36.

<sup>36</sup> Egeberg A., Weinstock L.B., Thyssen E.P., et al. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176 (1): 100–106.

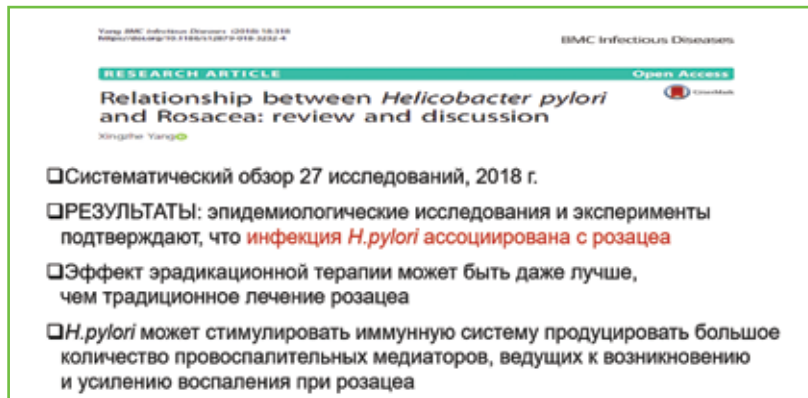


Рис. 17. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор М.А. Шевяков

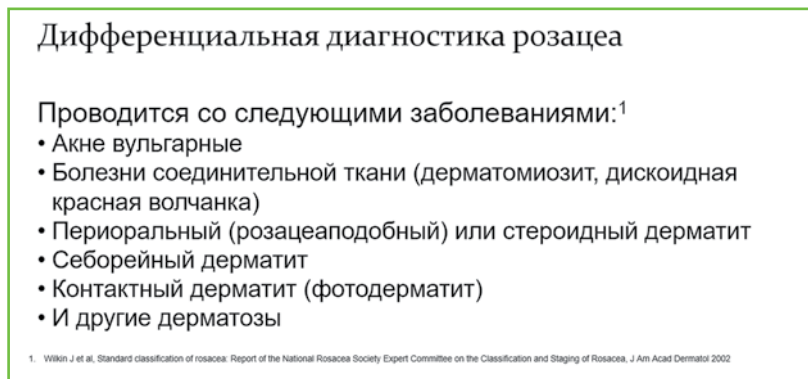


Рис. 18. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.С. Снарская

ствуют о том, что *H. pylori* может стимулировать иммунную систему продуцировать большое количество провоспалительных медиаторов, ведущих к возникновению и усилению воспаления при розацеа. Поэтому эффект от эрадикации *H. pylori* в ряде случаев может быть даже лучше, чем традиционное лечение розацеа (рис. 17)<sup>37</sup>. Инфекция *H. pylori* является одной из наиболее распространенных в мире. При исследовании распространенности *H. pylori* с использованием <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста было показано, что в Санкт-

Петербурге среди пациентов, пришедших на прием, 42% были инфицированы. Среди врачей частота инфицированности *H. pylori* была значительно выше – 58%<sup>38</sup>. По мнению профессора М.А. Шевякова, с учетом многофакторного характера патогенеза розацеа при необходимости дерматологи могут рекомендовать пациентам с розацеа обследование на *H. pylori*, при положительном результате больным показана антихеликобактерная терапия. Профессор Е.С. Снарская продолжила дискуссию, акцентировав

внимание на проблеме дифференциальной диагностики розацеа, сопровождая свой доклад слайдами с фотографиями пациентов, имеющих тот или иной дерматоз. Дифференциальная диагностика розацеа прежде всего проводится с акне, болезнями соединительной ткани (дерматомиозит, дискоидная красная волчанка (ДКВ)), периоральным или стероидным дерматитом, себорейным дерматитом, контактным дерматитом (фотодерматит) и другими дерматозами (рис. 18)<sup>33</sup>.

В клинической практике встречаются определенные сложности в дифференциальной диагностике розацеа от акне. Следует учитывать, что в отличие от акне розацеа характеризуется центрофациальной локализацией высыпаний, сухостью и чувствительностью кожи, наличием телеангиэктазий, эритемы, папул и пустул. При этом манифестирует розацеа, как правило, у пациентов в возрасте 30–40 лет и старше, а вульгарные акне – это чаще всего заболевание подросткового и юношеского возраста<sup>39</sup>.

Себорейный дерматит наблюдается чаще у лиц мужского пола, локализуется на волосистой части головы, коже лица (в области надпереносья, бровей, нозолабиальных складок, щек), ушей, верхней части туловища (в области грудины и между лопатками). В отличие от розацеа эритема при себорейном дерматите имеет красный цвет с желтоватым оттенком. Кроме того, себорейный дерматит отличается выраженным сезонным течением: улучшение состояния наблюдается в летний период. У пациентов с себорейным дерматитом часто выявляется сопутствующая патология, в том числе заболевания ЖКТ, неврозы, депрессии, ВИЧ-инфекция<sup>40</sup>.

<sup>37</sup> Yang X. Relationship between Helicobacter pylori and rosacea: review and discussion. BMC Infect. Dis. 2018; 18 (1): 318.

<sup>38</sup> Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 148 (12): 20–24.

<sup>39</sup> Круглова Л.С., Стенько А.Г., Грязева Н.В. и др. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение. Под ред. Л.С. Кругловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 208 с.

<sup>40</sup> Warshaw E.M., Wohlhuter R.J., Liu A., et al. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy trial of pimecrolimus cream 1% for the treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol. 2007; 57: 257–264.



## Сателлитный симпозиум компании ООО «ГАЛДЕРМА»

Розацеа следует дифференцировать от периорального (розацеа-подобного), или стероидного, дерматита. Прежде всего его отличает периоральная (иногда периорбитальная) локализация. Данный вид дерматоза характеризуется полусферическими мелкими папулами, папуло-везикулами, редко папуло-пустулами на диффузно-воспалительном эритематозном фоне. Наибольшее значение при проведении дифференциальной диагностики имеет анамнез пациента с симптомами дерматоза. В частности, необходимо уточнить у пациента, использует ли он топические ГКС и косметические средства. В большинстве случаев развитие розацеаподобного дерматита связано с длительным применением топических ГКС.

Общими симптомами розацеа и розацеаподобного стероидного дерматита являются стойкая эритема и телеангиэктазии, чувство жжения и покалывания в очагах, повышенная чувствительность к ультрафиолетовому излучению. Основными отличиями розацеаподобного стероидного дерматита от розацеа считаются четкая связь с применением топических ГКС, которую пациенты не осознают, и ребаунд-эффект (от англ. rebound – рикошет), при котором при отмене топических ГКС ухудшается состояние кожного покрова.

В свою очередь полиморфный фотодерматоз имеет четкую связь между воздействием солнечного облучения и появлением эфлоресценций на коже. После пребывания на солнце у пациентов с полиморфным фотодерматозом возникают зуд, жжение, покалывание и появляются эритематозно-папуло-везикулезные высыпания и эксфолиации. При этом отсутствуют фолликулярный гиперкератоз и рубцовая атрофия.

В некоторых случаях розацеа дифференцируют от дерматомиозита.

Это заболевание сопровождается симптомом Готтрона, при котором появляются красные, розовые, иногда шелушащиеся узелки и бляшки на коже в области разгибательной поверхности суставов, чаще всего межфаланговых, пястно-фаланговых, локтевых и коленных. При дерматомиозите наблюдается гелиотропная сыпь – лиловые или красные высыпания на верхних веках и пространстве между верхним веком и бровью, часто в сочетании с отеком вокруг глаз. Сыпь может располагаться как на коже лица, так и груди, шеи, верхней части спины, живота, ягодиц, на бедрах и голенях. Часто у пациентов с дерматомиозитом на коже развиваются изменения по типу ветки дерева (древовидное ливедо) бордово-синюшного цвета в области плечевого пояса и проксимальных отделов конечностей. Пациентам с подозрением на дерматомиозит проводят дополнительные исследования, в том числе тесты на мышечные ферменты, электромиографию, биопсию мышц и др.

При постановке диагноза розацеа следует исключить признаки дискоидной красной волчанки. Кардинальными признаками ДКВ считаются эритема, телеангиэктазии, участки гипер- и депигментации, фолликулярный гиперкератоз, рубцовая атрофия. Эритема представляет собой

розово-красные шелушащиеся бляшки на лице (в форме бабочки), груди, спине, по краям очагов. Фолликулярный гиперкератоз характеризуется наличием на бляшках мелких асбестовых чешуек, при снятии которых обнаруживаются остроконечные шипики (симптом «дамского каблучка»). В очагах ДКВ образуются три зоны рубцовой атрофии: в центре – рубцовая атрофия, инфильтративно-гиперкератотическая и эритематозная – по периферии.

Далее о заболеваниях ЖКТ, ассоциированных с течением розацеа, подробно рассказал профессор М.А. Шевяков. Он напомнил слушателям, что у пациентов с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, целиакией, синдромом раздраженного кишечника риск формирования розацеа достоверно выше по сравнению с лицами без заболеваний ЖКТ. Накопленные данные демонстрируют устойчивую ассоциацию развития дерматозов, протекающих на фоне патологии ЖКТ, с повышенной кишечной проницаемостью. В ряде исследований рассматривается роль повышенной кишечной проницаемости тонкой кишки в патогенезе розацеа (рис. 19)<sup>41</sup>.

По данным литературного обзора, целиакия достоверно повышает вероятность развития кожных

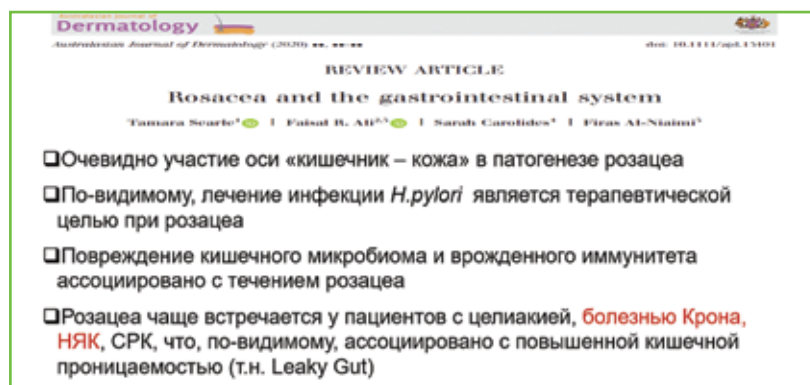


Рис. 19. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор М.А. Шевяков

<sup>41</sup> Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaini F. Rosacea and the gastrointestinal system. Aust. J. Dermatol. 2020; 61 (4): 307–311.

Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет»



Рис. 20. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор М.А. Шевяков

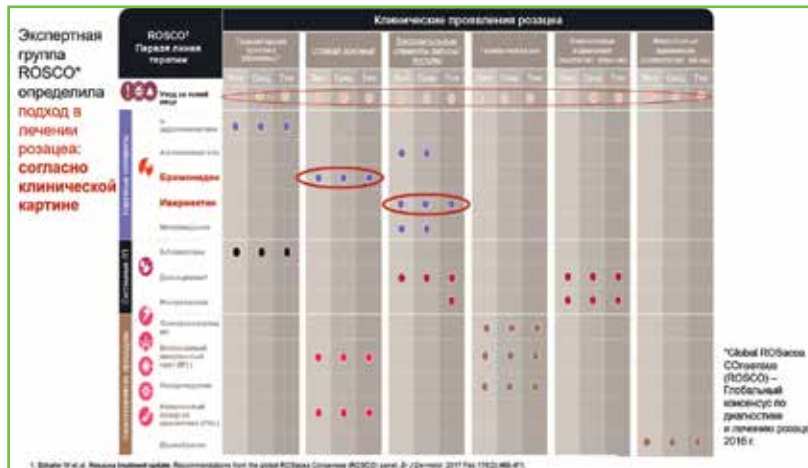


Рис. 21. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.С. Снарская

заболеваний, таких как розацеа, крапивница, atopический дерматит, псориаз<sup>42</sup>. Целиакия – аутоиммунное заболевание, которое возникает у генетически предрасположенных людей с генотипом HLA DQ2 и DQ8 и характеризуется атрофией ворсинок и инфильтрацией эпителия тонкой кишки лимфоцитами. Глютен, присутствующий в рационе, вызывает аутоиммунный ответ, направленный против тканевой трансглутамина-

зы. Поэтому выявление антител к трансглутаминазе указывает на наличие целиакии. При соблюдении безглютеновой диеты у пациентов с целиакией наблюдаются улучшение самочувствия, нормализация серологических тестов (рис. 20)<sup>42, 43</sup>. Лактазная недостаточность (инtolерантность лактозы) – часто встречающаяся патология тонкой кишки, для которой характерны гастроинтестинальные симптомы (тошнота, метеоризм, диарея,

абдоминальный дискомфорт), появляющиеся после употребления молочных продуктов. Это результат недостатка фермента лактазы, синтезируемого тонкой кишкой и расщепляющей молочный сахар до простых сахаров – глюкозы и галактозы. На фоне лактазной недостаточности развивается низкоинтенсивное воспаление тонкой кишки, приводящее к кожным заболеваниям.

Синдром раздраженного кишечника является наиболее частой причиной обращения пациентов к гастроэнтерологу. Это распространенное хроническое функциональное расстройство ЖКТ, при котором пациент испытывает боль в животе с обязательной ассоциацией с кишечной дисфункцией, проявляющейся диареей, запором или их чередованием<sup>44</sup>.

По словам докладчика, выявление у пациентов с розацеа признаков вышеперечисленных патологий ЖКТ является показанием для направления их на консультацию к гастроэнтерологу для дальнейшего наблюдения и лечения.

Далее профессор Е.С. Снарская рассказала аудитории, на какие российские и международные клинические рекомендации следует ориентироваться врачам при выборе методов лечения розацеа. Высокий уровень доказательности имеют рекомендации, разработанные Глобальным консенсусом по диагностике и лечению розацеа (Global Rosacea Consensus – ROSCO) в 2016 г. По мнению экспертов ROSCO, лекарственные препараты для лечения розацеа следует подбирать пациенту индивидуально с учетом клинической картины. При сочетании нескольких клинических проявлений заболевания терапия должна включать

<sup>42</sup> Rodrigo L., Beteta-Gorriti V., Alvarez N., et al. Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease. *Nutrients*. 2018; 10 (7): 800.

<sup>43</sup> Lindfors K., Lin J., Lee H.S. et. al. Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut*. 2020; 69 (8): 1416–1422.

<sup>44</sup> Ford A.C., Vandvik P.O. Irritable bowel syndrome. *BMJ Clin. Evid*. 2010; 0410.



## Сателлитный симпозиум компании ООО «ГАЛДЕРМА»

более одного препарата, а также ежедневный уход за кожей лица, физиотерапевтические процедуры<sup>45, 46</sup>.

Важными условиями комплексного подхода для всех пациентов с розацеа являются исключение или уменьшение влияния триггерных факторов, ежедневный уход за кожей с использованием солнцезащитных средств с SPF 30+, очищающих и увлажняющих дерматокосметических средств, специально разработанных для чувствительной кожи пациентов с розацеа<sup>45, 46</sup>.

В рекомендациях ROSCO отмечено, что выбор терапевтического подхода к лечению пациентов с розацеа зависит от клинической картины и подтипа заболевания. Препаратом выбора в лечении стойкой эритемы при розацеа назван бримонидин, при выявлении воспалительных папул и пустул – ивермектин (рис. 21)<sup>46</sup>.

Основным документом в РФ, на который необходимо ориентироваться врачам в клинической практике при ведении пациентов с розацеа, являются российские клинические рекомендации, разработанные экспертами РОДВК (2020). В данных рекомендациях отмечено, что наружное лечение является предпочтительным для всех подтипов розацеа, за исключением гипертрофического, при котором наиболее эффективными оказываются хирургическое лечение и системные ретиноиды<sup>32</sup>.

Пациентам с розацеа рекомендуется применение наружной терапии 1%-ным кремом ивермектин. Крем наносят на кожу лица один раз в сутки вечером ежедневно на протяжении всего курса лечения папуло-пустулезного подти-

па розацеа – до четырех месяцев. При необходимости курс можно повторить (рис. 22)<sup>32</sup>.

Для лечения стойкой эритемы лица при розацеа применяют бримонидина тартрат в форме 0,5%-ного геля. Препарат наносят тонким слоем на кожу лица один раз в сутки утром. Эффект от лечения развивается уже через 30 минут после применения препарата, достигает максимума через три – шесть часов и длится

до 12 часов. Бримонидина тартрат в форме геля эффективен при длительной терапии пациентов. Одновременная комбинированная наружная терапия ивермектином один раз в сутки на ночь и бримонидина тартратом один раз в сутки утром у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением папуло-пустулезной розацеа позволяет достичь оптимального результата лечения (рис. 23)<sup>32, 47, 48</sup>.

**Клинические рекомендации Розацеа, РОДВК, 2020 г.**  
**Наружная терапия - монотерапия, рекомендации уровня А1**

*Наружное лечение является предпочтительным для всех типов розацеа, за исключением гипертрофического, при котором наиболее эффективными оказываются хирургическое лечение и системные системные ретиноиды.*

- **Рекомендуется наружная терапия пациентам с розацеа:**  
**ивермектин, крем 1%** наносят на кожу лица 1 раз в сутки (на ночь) ежедневно на протяжении всего курса лечения папуло-пустулезного подтипа розацеа – до 4-х месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить [34-37].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** Применение ивермектина 1 раз в сутки в крупномасштабных международных клинических исследованиях продолжалось 52 недели и показало существенное увеличение безрецидивного периода у пациентов с умеренным и тяжелым течением папулопустулезной розацеа [34-37].  
Разработчик клинической рекомендации: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020 г.  
[www.rusdermatology.ru](http://www.rusdermatology.ru)

Рис. 22. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.С. Снарская

**Клинические рекомендации Розацеа, РОДВК, 2020 г.**  
**Наружная терапия - монотерапия, рекомендации уровня А1**  
 или

**бримонидина тартрат, гель 0,5%**, небольшое (размером со спичечную головку) количество геля тонким слоем наносят на кожу каждой из 5 зон лица (лоб, подбородок, нос, щеки) 1 раз в сутки (утром) для лечения стойкой эритемы лица при розацеа [38-40].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** эффект развивается в уже через 30 минут, достигает максимума через 3-6 часов и длится до 12 часов. 0,5% гель бримонидинатартрата эффективен при длительной терапии пациентов, по крайней мере, в течение 12 месяцев с приемлемым профилем безопасности [38-40]. Средняя продолжительность лечения составляет 3-4 месяца. Одновременная комбинированная наружная терапия ивермектином 1 раз в сутки (на ночь) и бримонидинатартратом 1 раз в сутки (утром), у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением папулопустулезной розацеа, позволяет достичь оптимального результата лечения [41].

Рис. 23. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.С. Снарская

<sup>45</sup> Tan J., Almeida L.M., Bewley A., et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br. J. Dermatol. 2017; 176 (2): 431–438.

<sup>46</sup> Schaller M., Almeida L.M.C., Bewley A., et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br. J. Dermatol. 2017; 176 (2): 465–471.

<sup>47</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Мирвазо® Дерм, рег. уд. № ЛП-003563.

<sup>48</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Солантра, рег. уд. № ЛП-003692.



**Ивермектин – три основных клинические исследования III фазы для терапии ПП розацеа\* (более 2 300 пациентов!)**

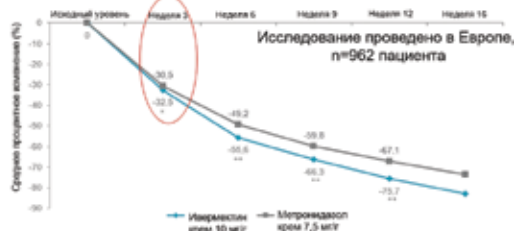
- Два пилотных (базовых), идентичных по дизайну исследования III фазы (проведены в США и Канаде):
  - Крем ивермектин в сравнении с плацебо (часть А, 12 недель: исследование 1А, n=683; исследование 2А, n=688; всего n=1371 пациентов)
  - Долгосрочная оценка безопасности – продолжение двух пилотных исследований: крем ивермектин в сравнении с гелем азелаиновой кислоты (часть В, 40 недель: исследование 1В, n=622; исследование 2В, n=636; всего n=1258 пациентов)
- Исследование III фазы (сокращенное название – ATTRACT, проведено в Европе\*) крема ивермектина (ИВМ) 1 раз/день в сравнении с кремом метронидазола (Метро) 2 раза/день:
  - 16-недельное прямое сравнительное исследование, доказывающее более высокую эффективность ИВМ vs Метро (часть А, n=962 пациента)
  - 36-недельное продолжение исследования ИВМ vs Метро - исследование рецидивов розацеа и длительной безопасности препаратов (часть В, n=757 пациентов)

\*Пилуло-пустулезный розацеа (ППР)  
\*64 исследовательских центра в 10 Европ. странах: Франция, Германия, Польша, Великобритания и др.

Рис. 24. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.С. Снарская

**Ивермектин эффективнее метронидазола в снижении числа воспалительных элементов при розацеа<sup>1</sup>**

- 1% ивермектин 1 раз в сутки был статистически значимо эффективнее 0,75% метронидазола 2 раза в сутки, начиная с 3-й недели терапии (P<0,05) с дальнейшим улучшением (P<0,001)

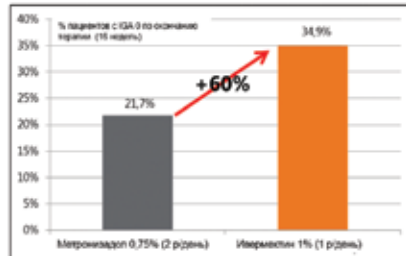


\*ITT-LOCF – популяция в соответствии с первоначальным лечением  
1. Taieb A, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol 2015; 172: 1033–1110

Рис. 25. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.С. Снарская

**В результате терапии 1% кремом ивермектина было на 60% больше пациентов, достигших оценки «чистая кожа», по сравнению с 0,75% кремом метронидазола<sup>1</sup>**

- После 16 недель терапии на 60% больше пациентов достигли оценки IGA 0 «чистая кожа» при терапии 1% кремом ивермектина (1 раз в день) по сравнению с 0,75% кремом метронидазола (2 раза в день): (34,9 – 21,7)/21,7 = 0,6 x 100% = 60%



1. Taieb A, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol 2015; 172: 1033–1110

Рис. 26. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор Е.С. Снарская

В ряде широкомасштабных международных исследований были получены убедительные доказательства эффективности ивермектина в лечении розацеа (рис. 24). Так, в 16-недельном прямом сравнительном исследовании III фазы ATTRACT оценивали эффективность и безопасность применения 1%-ного ивермектина в форме крема один раз в сутки в сравнении с кремом метронидазола 0,75% два раза в сутки у 962 пациентов с умеренной и тяжелой папуло-пустулезной розацеа. Анализ данных исследования показал достоверное преимущество в отношении показателей эффективности и безопасности ивермектина в лечении розацеа по сравнению с метронидазолом. Доказано, что на фоне лечения ивермектином у пациентов с розацеа отмечено значимое уменьшение количества воспалительных элементов начиная с 3-й недели терапии (рис. 25). После 16 недель терапии на 60% больше пациентов достигли оценки «чистая кожа» по Шкале общей оценки исследователя IGA (Investigator Global Assessment scale, от 0 (чистая кожа) до 4 баллов (тяжелая степень розацеа)) при лечении кремом ивермектина по сравнению с метронидазолом (рис. 26). Пациенты на фоне лечения ивермектином отмечали значимое повышение качества жизни и были удовлетворены лечением<sup>49</sup>. На сегодняшний день в российской дерматологической практике для лечения воспалительных поражений кожи при розацеа (папуло-пустулезная форма) у взрослых пациентов применяется препарат Солантра® в форме крема, в состав которого входит 1%-ный ивермектин. Препарат используют один раз в сутки ежедневно вечером на протяжении всего курса лечения – до четырех месяцев. При

<sup>49</sup> Taieb A., Ortonne J.P., Ruzicka T., et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0,75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br. J. Dermatol. 2015; 172 (4): 1103–1110.



# GALDERMA

EST. 1981

НА  
**60%**

больше† пациентов достигли результата «чистая кожа» («clear» IGA=0)\* по сравнению с метронидазолом‡§



**СОЛАНТРА®**

1% ИВЕРМЕКТИНА КРЕМ

# ВРЕМЯ ПЕРЕМЕН



1 РАЗ В ДЕНЬ<sup>1</sup>



† Основной конечной точкой исследования считалось относительное (%) уменьшение числа воспалительных элементов в период от исходной оценки до конца 16-й недели; эффективность крема СОЛАНТРА® статистически значимо превышала эффективность крема с метронидазолом, 0.75% (83% по сравнению с 73,7%;  $p < 0,001$ ) к 16-й неделе<sup>2</sup>

‡ (34,9–21,7)/21,7=0,608; данный показатель свидетельствует о том, что число пациентов с результатом «чистая кожа» (IGA 0;  $n=167$ ) в конце периода лечения (16-я неделя) в группе, применявшей крем СОЛАНТРА®, было на 60% больше, чем в группе, применявшей крем с метронидазолом 0,75% ( $n=105$ )<sup>2</sup>. Многоцентровое, слепое для исследователя, рандомизированное исследование III фазы в параллельных группах, по сравнению с эффективностью и безопасностью препарата Солантра®, крем для наружного применения ивермектин 1%, один раз в сутки с 0,75% кремом метронидазола два раза в сутки у 962 пациентов в возрасте 18 лет и старше с умеренными или тяжелыми воспалительными элементами при розацеа (показатель IGA 3 или 4) в течение 16-недельного периода лечения<sup>1</sup>

§ Выраженность розацеа, оцениваемая исследователем по 5-балльной шкале общей оценки исследователя (IGA) для определения успешности лечения, соответствовала результатам «чистая кожа» (IGA 0) или «почти чистая кожа» (IGA 1). Конечная оценка IGA 0 означает результат «чистая кожа» – полное отсутствие воспалительных элементов

† Almost is not clear – почти чисто не значит чисто (дословный перевод с английского языка)

\* IGA (Investigator Global Assessment scale) – шкала общей оценки исследователя, от 0 до 4-х баллов, где (IGA=0) – чистая кожа «clear», отсутствие воспалительных элементов, нет эритемы; а 4 балла (IGA=4) – тяжелая степень

1. Инструкция по медицинскому применению крема Солантра® (ивермектин 1%) РУ ЛП-003692

2. Taieb A, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol 2015;172:1103–1110

ООО «ГАЛДЕРМА», Россия 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 15, этаж 34, офис 34.01, тел.: +7 (495) 540-50-17, e-mail: PV.Russia@galderma.com

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RU-SOC-2200015\0723

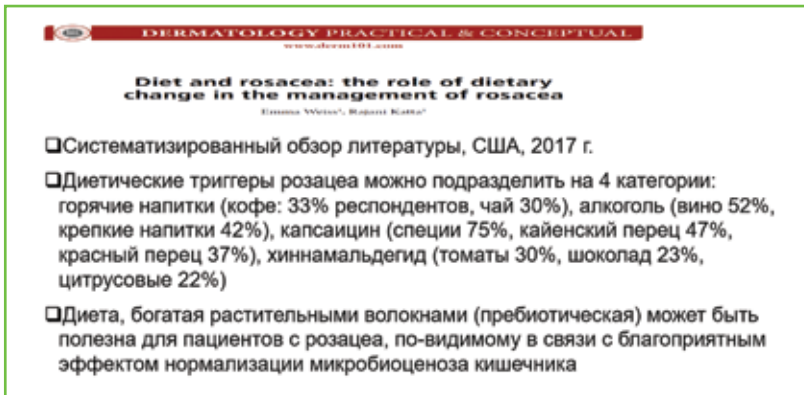


Рис. 27. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор М.А. Шевяков



Рис. 28. Презентация «Розацеа. Диалог дерматолога и гастроэнтеролога – экспертный анализ и рекомендации практикующим врачам», д.м.н., профессор М.А. Шевяков

необходимости курс лечения можно повторить<sup>48</sup>. Далее профессор М.А. Шевяков с точки зрения гастроэнтеролога акцентировал внимание на ключевых позициях диагностики и лечения розацеа. Он подчеркнул роль нормальной кишечной микрофлоры в поддержании здоровья кожи. Своевременное выявление и коррекция интестинального дисбиоза с применением современных энтросептиков, пробиотиков и пребиотиков – важная составляющая терапевтического подхода к ведению пациентов с розацеа. В завершение своего выступления

докладчик еще раз подчеркнул, что пребиотическая диета может быть полезна для пациентов с розацеа, тогда как воспалительный очаг в ЖКТ и синдром повышенной кишечной проницаемости усиливают симптомы розацеа (рис. 27)<sup>50</sup>. Подводя итоги доклада со своей стороны, профессор Е.С. Снарская представила ряд клинических случаев применения ивермектина (Солантра®) в терапии пациентов с папуло-пустулезным подтипом розацеа. Так, у пациентки с папуло-пустулезным подтипом розацеа средней степени тяжести (IGA = 3) использование крема Солантра® один раз

в сутки вечером в течение трех месяцев и дерматокосметических средств ежедневно для очищения и увлажнения кожи лица привело к полному регрессу воспалительных элементов (IGA = 0 (чистая кожа)) (рис. 28).

В другом случае у пациента с папуло-пустулезным подтипом розацеа тяжелого течения (IGA = 4) применение системно миноциклина 100 мг в сутки в течение месяца и наружно крема Солантра® один раз в сутки вечером в течение четырех месяцев и дерматокосметических средств ежедневно для очищения и увлажнения кожи лица также привело к полному регрессу воспалительных элементов (IGA = 0 (чистая кожа)).

Пациентке с папуло-пустулезным подтипом розацеа с выраженной эритемой (среднетяжелое течение – IGA = 3) была назначена комплексная терапия: системно – миноциклин 100 мг в сутки в течение месяца, наружно – гель Мирвазо® Дерм (бримонидин 0,5%) один раз в сутки утром и крем Солантра® один раз в сутки на ночь ежедневно в течение четырех месяцев, а также дерматокосметические средства ежедневно для очищения и увлажнения кожи лица. После четырех месяцев терапии у пациентки улучшилось состояние кожи до показателя IGA = 0 (чистая кожа).

В завершение симпозиума спикеры пришли к выводу, что при ведении пациентов с акне и розацеа необходим междисциплинарный подход, основанный на эффективном сотрудничестве врачей разных специальностей, в частности дерматолога и гастроэнтеролога. Комплексный подход к диагностике и лечению акне и розацеа позволит существенно расширить возможности терапии этих заболеваний и повысить качество жизни пациентов. ●

<sup>50</sup> Weiss E., Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea, Dermatol. Pract. Concept. 2017; 7 (4): 31–37.



# 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





## Инновации и стандарты в терапии акне

Лечение акне остается одной из актуальных проблем современной дерматологии. На сателлитном симпозиуме компании «ЯДРАН», который состоялся в рамках Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет» 12 мая 2023 г., ведущие эксперты в области дерматологии обсудили основные подходы к лечению пациентов с акне, рассмотрели эффективность и безопасность современных фармакологических методов терапии.



Профессор, д.м.н.  
А.Н. Львов

Как отметил д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, главный научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова Андрей Николаевич ЛЬВОВ, в последние годы представления об акне претерпели существенные изменения. Современные исследования значительно расширили данные о патогенезе акне. Парадигма о том, что акне является следствием морфофункциональных изменений в области фолликула, сменилась представлением об акне как о мультифакториальном заболевании, в формировании которого основная роль принадлежит повышенной продукции кожного сала, генетическим факторам и перманентному воспалению.

Согласно новой концепции патогенеза акне, чрезмерная продукция сала снижает концентрацию линолевой кислоты на поверхности кожи и приводит к нарушению ее барьерной функции. Эти процессы

### Современные исследования и перспективы в терапии акне

способствуют увеличению продукции интерлейкина (ИЛ) 1-альфа, который играет одну из ключевых ролей на ранних стадиях образования акне. Полученные данные свидетельствуют, что нарушения барьерной функции кожи приводят также к повышению уровня CD4+ Т-клеток, макрофагов и других медиаторов воспаления. По мере развития воспаления активность *Propionibacterium acnes* стимулирует продукцию ИЛ-1-бета кератиноцитами и макрофагами и вызывает дополнительную продукцию провоспалительных цитокинов себоцитами.

Профессор А.Н. Львов отметил, что эволюция воспалительных элементов может завершаться формированием постакне, в частности образованием рубцов. Предпосылками развития постакне являются наличие постакне в семейном анамнезе, неправильное лечение и механическое воздействие (частое выдавливание «угрей», травматизация воспалительных элементов акне).

Сегодня с учетом степени тяжести клинических проявлений заболевания выделяют следующие формы акне: комедональная, папуло-пустулезная легкой и средней степени тяжести, тяжелая папуло-пустулезная, узловатая умеренной степени тяжести, узловатая тяжелой степени, конглобатная (крайне тяжелая). Кроме того, для упрощения оценки эффективности терапии акне введены понятия «чистой» и «почти чистой кожи», определяемые по шкале общей тяжести IGA (Investigator's Global Assessment scale).

Среди различных клинических разновидностей тяжелых и крайне тяжелых акне встречаются атипичные формы, такие как инверсные акне, рецидивирующий гидраденит, некротизирующие акне, бодибилдинг-акне, абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит волосистой части головы Гоффмана. Причем термин «инверсные акне» в ряде случаев включает в себя «акне-триаду» и «акне-тетраду», поскольку данный симптомокомплекс может сочетать в себе одновременно абсцедирующий и подрывающий фолликулит, перифолликулит волосистой части головы Гоффмана, подкожный парапроктит и др.

Для лечения акне в настоящее время используются разные классы топических препаратов как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии. В ряде случаев топические препараты применяют совместно с системными.

Согласно европейским и российским клиническим рекомендациям по лечению акне 2018–2020 гг., для лечения акне легкой и средней степени тяжести наиболее высоким уровнем доказательности обладают фиксированные комбинации адапален + бензоила пероксид (БПО) и БПО + клиндамицин. Изотретиноин применяется для борьбы с тяжелыми формами заболевания, устойчивыми к стандартным методам лечения: тяжелой папуло-пустулезной, среднетяжелой узловатой, конглобатной.

По словам докладчика, в течение последних лет алгоритм лечения акне в сущности не претерпел особых изменений. В реальной



## Сателлитный симпозиум компании «ЯДРАН»

клинической практике пациентов с акне продолжают лечить с применением пероральных антибиотиков, изолированных топических ретиноидов, БПО, а системный изотретиноин применяют при акне тяжелой и крайне тяжелой степени<sup>1</sup>. Основным отличием современного подхода к лечению акне от прежнего является уменьшение назначений антибактериальной терапии. Действительно, в прежние годы количество применяемых антибиотиков у пациентов с акне, как пероральных, так и местных, было более значительным, что привело к распространению антибиотикорезистентности. При этом часто антибактериальные препараты назначали не столько в качестве антимикробной терапии, сколько с противовоспалительной целью. В многочисленных исследованиях продолжалось изучение противовоспалительных свойств антибиотиков при акне, а также взаимосвязи между колонизацией кожи устойчивыми к антибиотикам пропионибактериями и результатами лечения<sup>2</sup>.

Полученные данные послужили основанием для разработки новых комбинированных препаратов для лечения акне широкого спектра действия. На сегодняшний день высокоэффективным методом терапии папуло-пустулезного акне от умеренной до средней степени тяжести считается фиксированная комбинация БПО + клиндамицин (Зеркалин Интенсив), выпускаемая в форме геля для наружного применения.

Благодаря своим компонентам фиксированная комбинация обладает двойным антибактериальным и противовоспалительным эффектом: клиндамицин оказывает антибактериальное, противовоспалительное действие и антикомедогенный эффект,

БПО – кератолитическое действие и антибактериальный эффект. Зеркалин Интенсив является эффективным, безопасным вариантом лечения акне легкой и средней степени тяжести. Его можно назначать в качестве монотерапии, а также на старте лечения с последующим назначением топических ретиноидов или фиксированных комбинаций БПО + адапален.

В исследовании сравнивали фиксированные комбинации БПО + клиндамицин и адапален + БПО у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести. Показано, что терапевтический эффект от обеих фиксированных комбинаций сопоставим, но в группе больных, получающих лечение гелем БПО + клиндамицин, достигается в более короткие сроки в сравнении с комбинацией адапален + БПО при лучшей переносимости лечения<sup>3</sup>.

Профессор подчеркнул, что новая концепция патогенеза акне с пониманием перманентности воспаления открывает перспективу для внедрения новых методов лечения. Перспективным направлением в этой области является поиск антибактериальных средств с выраженным противовоспалительным действием. В настоящее время для лечения акне разрабатываются и проходят клинические испытания топические антибиотики нового поколения, в частности из группы фторхинолонов (нодифлоксацин), тетрациклинов (миноциклин). Впервые представлены две лекарственные формы препарата миноциклин для наружного применения: 4% пена и 1% гель. Также изучается эффективность новой пероральной формы тетрациклина – препарата серациклин для лечения акне, обладающего противовоспалительной активностью и минимальным спектром побочных эффектов.

Перспективной группой препаратов для лечения акне являются себостатики. Данные исследований последних лет свидетельствуют, что себостатическим и противовоспалительными эффектами обладают не только ретиноиды. Продолжаются исследования эффективности в лечении акне легкой и средней тяжести новых топических препаратов, таких как антагонисты меланокортин-5-рецепторов (МС5R), кортексолон-17-альфа пропионат, оксид азота, дапсон. Противопрозрачный препарат из группы сульфонов дапсон в форме геля уже используется в клинической практике. Экспериментальные исследования антагониста МС5R в форме геля показали выраженное снижение секреции кожного сала спустя четыре недели применения, уменьшение количества как воспалительных, так и невоспалительных элементов. В ходе исследований отмечена хорошая переносимость препарата. В настоящее время исследования эффективности антагониста МС5R продолжаются.

Кортексолон-17-альфа пропионат в форме крема является местным ингибитором андрогенных рецепторов и уже зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство в лечении акне, пока только за рубежом.

Интерес вызывают исследования ингибитора стеариол-КоА-дегидрогеназы (ХРФ005) в форме геля. В рамках исследований доказано, что он способен существенно влиять на качественный и количественный состав липидов кожного сала.

Олумакостат гласаретил – малая молекула, представляющая собой пролекарство. По данным исследований, олумакостат гласаретил в форме геля обладает разнонаправленным спектром действия, оказывает противовоспалительный

<sup>1</sup> Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to improve outcomes in acne. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 49 (1): 1–37.

<sup>2</sup> Eady A.E., Cove J.H., Layton A.M. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant?: implications of resistance for acne patients and prescribers. Am. J. Clin. Dermatol. 2003; 4 (12): 813–831.

<sup>3</sup> Zouboulis C.C., Fischer T.C., Wohlrab J., et al. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. Cutis. 2009; 84 (4): 223–229.



эффект вследствие влияния на продукцию цитокинов.

Также внимание современных исследователей привлекает роль оксида азота в лечении акне. Получены доказательства антимикробной и противовоспалительной активности оксида азота при акне. Оксид азота воздействует на *P. acnes*, оказывая бактерицидный эффект, и уменьшает воспаление вследствие подавления высвобождения провоспалительных агентов, таких как ИЛ-1-бета, ИЛ-17 и др. Получены данные, что препарат имеет хорошую переносимость, а также приводит к уменьшению выработки кожного сала и, предположительно, уменьшению гиперпигментации.

Топические ретиноиды заслуженно считаются стандартом местной терапии акне. Продолжаются активные исследования в области применения ретиноидов последнего поколения в комплексной терапии акне. К топическим ретиноидам четвертого поколения относят трифаротен – первый селективный агонист RAR- $\gamma$  (retinoic acid receptors gamma – рецептора ретиноевой кислоты гамма). В настоящее время в ряде исследований продолжается оценка эффективности и безопасности наружной формы нового ретиноида трифаротена в лечении среднетяжелых акне, в том числе у подростков. Кроме того, своеобразный ренессанс переживает достаточно хорошо известный полиароматический ретиноид третьего поколения тазаротен, который применяется в лекарственной форме в виде пены для лечения акне и псориаза за рубежом.

Как отметил профессор А.Н. Львов, среди дальнейших перспектив в лечении акне можно назвать использование модифицированного диаллилдисульфида оксида в сочетании с пирфенидоном – антифибротическим лекарственным средством. Такая комбинация препаратов может быть эффективным средством в лечении пациентов, страдающих акне средней и тяжелой степени, особенно склонных к рубцеванию. Кроме того,

противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий продемонстрировал пентогидрохлорид омиганана – частичный антимикробный пептид в местной форме, производное кателицидина. Одним из современных направлений лечения акне является вакцинация. В экспериментальных исследованиях были выявлены антитела к токсичному провоспалительному белку CAMP, продуцируемому бактериями *P. acnes*. Введение антител к фактору CAMP в клетки кожных биоптатов пациентов, страдающих акне, привело к снижению провоспалительных цитокинов. Исследования в этом направлении продолжаются.

Большое внимание специалистов в области дерматологии и косметологии уделяется вопросам микробиома кожи. В связи с этим интерес представляют разработки топических пробиотиков, целью которых является восстановление нормобиоценоза кожи при акне.

В последние годы проводится изучение эффективности и безопасности средств таргетной и биологической терапии акне, в том числе гевокизумаба, зилеутона, инфликсимаба, адалимумаба и др.

К новым препаратам и методикам лечения акне относят блокаторы каннабиноидных рецепторов, токсин ботулизма типа А, фитоэкстракты, а также криотерапию. Каннабиноидные рецепторы регулируют экспрессию ключевых генов, участвующих в синтезе липидов. Имеются сведения, что блокада определенных подтипов каннабиноидных рецепторов способствует купированию зуда и снижению выраженности воспаления. В свою очередь, ботулотоксин типа А способен уменьшать секрецию кожного сала. Криолиполиз также направлен на уменьшение метаболической активности сальной железы и снижение продукции кожного сала. Ряд препаратов растительного происхождения обладает доказанным антибактериальным и себорегулирующим действием. Местное применение фитоэкстрак-

тов в лечении акне и поставке обеспечивает мягкое воздействие на проблемную кожу и способствует уменьшению количества воспалительных элементов.

Изотретиноин – один из наиболее эффективных препаратов для лечения пациентов с тяжелыми формами акне, давно применяется в клинической практике. Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлен системный изотретиноин, произведенный по технологии LIDOSE® – препарат Акнекутан®. Благодаря инновационной форме выпуска биодоступность изотретиноина увеличилась на 20%. Высокая усвояемость препарата в желудочно-кишечном тракте позволяет снизить суточные и курсовые дозы изотретиноина на 20% с полным сохранением терапевтической эффективности. Кроме того, биодоступность Акнекутана меньше зависит от приема пищи, чем у обычной формы изотретиноина. При условии приема без пищи Акнекутан усваивается на 70%, а препараты обычной формы изотретиноина – только на 37%. Таким образом, большая эффективность лечения и меньшая зависимость от приема пищи обеспечивают хорошую приверженность пациента к лечению.

Рекомендованный диапазон суточных доз Акнекутана составляет 0,4–0,8 мг/кг, курсовых – 100–120 мг/кг. Лечение препаратом Акнекутан следует назначать на длительный срок. Средний курс лечения препаратом – от четырех до девяти месяцев, в зависимости от суточной дозы.

Далее профессор рассмотрел ряд клинических примеров применения препарата Акнекутан у пациентов с акне различной степени тяжести. Акнекутан продемонстрировал высокую эффективность и быстрое достижение клинически значимого результата у пациентов с акне средней и тяжелой степени, в том числе молниеносными акне. Применение Акнекутана в дозе 16 мг/сут у пациента с эксфолированными угрями характеризовалось выраженным терапевтическим эффектом, хоро-



## Сателлитный симпозиум компании «ЯДРАН»

шей переносимостью и повышением качества жизни больного. Таким образом, низкие дозы системного изотретиноина можно применять в составе комплексной терапии у пациентов с эксфолированными угрями, с декальвирующим фол-

ликулитом, некоторыми формами розацеа, акне с выраженными явлениями себореи, а также папуло-пустулезными акне при условии психологического настроения пациентов. В заключение докладчик подчеркнул, что индивидуальная суточная

доза препарата определяется в зависимости от массы тела пациента, тяжести акне, наличия сопутствующих заболеваний. При тяжелых и среднетяжелых формах акне необходимо использовать стандартные дозы Акнекутана.

### Современные возможности топической терапии акне

**П**родолжила симпозиум член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Ольга Юрьевна ОЛИСОВА сообщением о современных возможностях топической терапии акне. Она отметила, что акне – один из наиболее распространенных дерматозов. По данным эпидемиологических исследований, акне встречается у 85% подростков. Мировая распространенность акне составляет 90% и более, приблизительно у 40% пациентов с акне наблюдается формирование рубцов. Акне оказывает крайне негативное влияние на жизнь человека и является глобальной медико-социальной проблемой. Влияние акне на жизнь пациентов преобладает в странах с более высоким уровнем доходов населения<sup>4</sup>.

Расширить представления о механизмах формирования акне позволили результаты исследований последних лет. Установлены генетические ассоциации, лежащие в основе развития акне. Так, непосредственное участие в развитии заболевания принимают 5-альфа-редуктаза-1, 21-гидроксилаза, андрогеновый рецептор, соматотропная линия, рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, рецептор меланокортина, матриксные металлопротеиназы.

В основе воспалительной реакции в патогенезе акне лежат активация иммунного ответа и выработка провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, ИЛ-1-альфа, а также толл-подобных рецепторов. Полученные данные позволяют определить новые лекарственные мишени для лечения акне<sup>5</sup>.

Согласно традиционным представлениям, в основе патогенеза акне лежат четыре фактора: избыточный фолликулярный гиперкератоз, увеличение продукции и изменение состава кожного сала, высвобождение медиаторов воспаления в коже и микробная колонизация *Cutibacterium acnes*. Предполагается, что при акне воспаление предшествует всем остальным звеньям патогенеза, однако накопленные данные позволяют сделать вывод, что в патогенезе акне большую роль играет модификация микробиома, прежде всего потеря разнообразия фило-типов. Колонизация кожи *C. acnes* приводит к образованию комедонов и воспалительных элементов, усугубляя течение акне.

При обсуждении вопросов патогенеза акне нельзя забывать о факторах вирулентности *C. acnes*, прежде всего о способности к адгезии бактерии к эпителию волосяного фолликула. *C. acnes* вырабатывает белки фибронектин и липогликан, которые входят в состав клеточной стенки и способствуют прилипанию бактерии к эпителию волосяного фолликула. Также к факторам



Профессор, д.м.н.  
О.Ю. Олисова

вирулентности *C. acnes* относят способность образовывать биопленку – конгломерат микроорганизмов в полости волосяного фолликула, погруженных в выделяемый ими внеклеточный матрикс, состоящий из биополимеров, полисахаридов и белков, что обеспечивает защиту от антибиотиков.

Клинические проявления акне и тяжесть заболевания являются критериями выбора терапии. В соответствии с рекомендациями по степени тяжести акне выделяют легкую, среднюю и тяжелую степень.

По словам докладчика, наиболее эффективным способом лечения тяжелых форм акне является системное назначение изотретиноина. В реальной практике выбор терапии у пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне не так однозначен и иногда представляет непростую задачу.

По данным статистики, наружное лечение акне применяют 53% больных, системную терапию – 5%, сочетанное лечение – 25%. Без лечения

<sup>4</sup> Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2163–2196.

<sup>5</sup> Common J.E.A., Barker J.N., van Steensel M.A.M. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br. J. Dermatol.* 2019; 181 (4): 665–676.



остаются 15,5% пациентов с акне. Лечебную косметику применяют 54–70% пациентов с акне. При назначении лечения пациентам с акне 87% дерматологов комбинируют медикаментозную терапию с лечебной косметикой. В реальной клинической практике многие пациенты с акне остаются без лечения или не удовлетворены лечением.

На сегодняшний день в арсенале дерматологов для лечения акне легкой и средней степени тяжести представлены фиксированные комбинации препаратов для наружного применения с доказанной эффективностью и безопасностью. Использование в лечении акне комбинированных препаратов с фиксированной дозой способствует не только эффективному снижению клинической тяжести заболевания, но и повышению качества жизни и приверженности к лечению больных.

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по лечению акне (2016), комбинированный препарат, в состав которого входят БПО + клиндамицин, имеет максимально высокий уровень профессиональных рекомендаций при акне легкой и средней степени тяжести.

Препарат Зеркалин Интенсив – современный комбинированный препарат в форме геля с доказанной эффективностью при акне – включает в свой состав два действующих компонента: 5% БПО и 1% клиндамицин. Благодаря своему составу Зеркалин Интенсив объединяет механизмы противоугревого действия клиндамицина и БПО. Клиндамицин оказывает не только антибактериальное, но и выраженное противовоспалительное действие и антикомедогенный эффект. В многочисленных исследованиях накоплены данные, подтверждающие выраженное противовоспалительное действие клиндамицина. Установлено, что клиндамицин напрямую уменьшает воспаление путем снижения выработки основных

компонентов воспалительного ответа: ИЛ-1-бета, ИЛ-6, интерферона-гамма, ФНО-альфа, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, который стимулирует продукцию большого количества макрофагов<sup>6</sup>. В свою очередь, БПО оказывает кератолитическое действие и антибактериальный эффект. Важным свойством БПО является снижение риска развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

Профессор О.Ю. Олисова отметила, что последние годы в связи со стремительным ростом антибиотикорезистентности в мире роль антибиотиков в лечении акне изменилась. В соответствии с рекомендациями Глобального альянса по акне (2018), системные и топические антибиотики нельзя использовать в качестве монотерапии при акне.

Проблема антибиотикорезистентности усугубляется вследствие следующих факторов:

- неконтролируемое назначение антибиотиков врачами;
- несоблюдение курсов терапии пациентами;
- передача пациентами с акне антибиотикорезистентных штаммов своему ближайшему окружению.

Кроме того, негативным фактором, влияющим на формирование антибиотикорезистентности, является неселективность антибиотиков, которые действуют не только на патогенные бактерии, но и на всю микрофлору человека.

В связи с вышеизложенным применением в схеме терапии акне топического препарата Зеркалин Интенсив, в состав которого входят БПО и клиндамицин, способствует снижению количества резистентных к клиндамицину микроорганизмов *S. acnes*. Доказано, что БПО обладает неспецифическим бактерицидным механизмом действия, образуя активные формы кислорода, которые препятствуют появлению резистентных к клиндамицину

микроорганизмов. Таким образом, Зеркалин Интенсив не только обеспечивает эффективное выздоровление пациентов с акне, но и способствует снижению риска развития бактериальной резистентности.

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации БПО + клиндамицин доказаны в многочисленных клинических исследованиях. В многоцентровом рандомизированном проспективном 12-недельном исследовании сравнивали эффект от терапии комбинацией БПО 5% + клиндамицин 1% (Зеркалин Интенсив) с монотерапией адапаленом 0,1% у 69 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести. Пациентов разделили на две группы: 31 пациенту первой группы была назначена терапия гелем БПО с клиндамицином, 38 пациентам второй группы – гелем адапален. Результаты исследования показали, что на фоне применения фиксированной комбинации БПО 5% + клиндамицин 1% (Зеркалин Интенсив) уже после двух недель лечения наблюдалось более быстрое уменьшение числа воспалительных элементов по сравнению с группой монотерапии адапаленом: с 31,6 до 9,3 и с 26,6 до 14,8 соответственно. Через 12 недель лечения у пациентов первой группы на фоне применения фиксированной комбинации Зеркалин Интенсив удалось достичь практически чистой кожи (3,2 воспалительных элемента) по сравнению с пациентами второй группы, применявшими гель адапален (9,7 воспалительных элемента)<sup>7</sup>. В другом исследовании оценивали эффективность и безопасность фиксированной комбинации БПО + клиндамицин (Зеркалин Интенсив) по сравнению с комбинацией БПО + адапален. Анализ данных продемонстрировал схожую эффективность обеих комбинаций препаратов, при более быстром достижении результатов терапии и лучшем профиле безопасности комбинации БПО + клиндамицин<sup>3</sup>.

<sup>6</sup> Del Rosso J.Q., Schmidt N.F. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2010; 85 (1): 15–24.

<sup>7</sup> Ko H.C., Song M., Seo S.H., et al. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23 (3): 245–250.





## Сателлитный симпозиум компании «ЯДРАН»

Таким образом, топический препарат Зеркалин Интенсив представляет собой наиболее эффективную фиксированную комбинацию компонентов. В исследованиях показано, что комбинация БПО + клиндамицин отличается более высокой эффективностью в сравнении с однокомпонентными препаратами для терапии акне; достоверно снижает риск появления как воспалительных, так и невоспалительных элементов сыпи уже со второй недели применения. При этом препарат Зеркалин Интенсив характеризуется хорошей переносимостью и обеспечивает высокую приверженность к терапии пациентов с акне<sup>8</sup>. В состав препарата Зеркалин Интенсив входят дополнительные компоненты глицерол (хумиктант) и диметикон (силиконовый полимер), которые способствуют повышению увлажнения кожи, защите кожи от сухости и раздражения. Дополнительные компоненты для увлажнения кожи обеспечивают

хорошую переносимость терапии препаратом Зеркалин Интенсив и приверженность больных к лечению даже в течение длительного времени.

К основным преимуществам геля Зеркалин Интенсив можно отнести следующие:

- является современным комбинированным препаратом для местной терапии акне;
- уменьшает риск развития бактериальной резистентности;
- обладает подтвержденной эффективностью уже на второй неделе применения;
- рекомендован для терапии легких и средних форм акне, особенно с преобладанием воспалительных элементов сыпи;
- обладает хорошим профилем переносимости;
- содержит в своем составе дополнительные компоненты для увлажнения кожи;
- произведен по стандартам сертификации GMP.

Зеркалин Интенсив рекомендован к применению для лечения воспалительных акне у женщин, планирующих беременность. Зеркалин Интенсив (25 мг) применяется один раз в сутки. Гель наносится тонким слоем на всю пораженную область сухой и чистой кожи. Длительность курса лечения составляет в среднем от двух до пяти недель, одной упаковки препарата хватает на 1–1,5 месяца применения. Препарат Зеркалин Интенсив отпускается по рецепту и разрешен к применению с 12 лет. В завершение своего выступления профессор О.Ю. Олисова привела несколько клинических примеров из практики, свидетельствующих об эффективности препарата Зеркалин Интенсив в лечении акне легкой и средней степени тяжести. На фоне лечения препаратом Зеркалин у пациентов в короткие сроки удавалось достичь показателей чистой/почти чистой кожи. Пациенты отмечали высокую удовлетворенность лечением.

### Лечение акне изотретиноном: нестандартные ситуации и практические решения

Практическому применению изотретиноина в лечении акне посвятила свой доклад заведующая кафедрой дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Марина Моссовна ТЛИШ. Она напомнила, что системный изотретиноин в лечении угревой болезни применяется с 1984 г. Сегодня изотретиноин включен в современные отечественные и международные рекомендации в качестве препарата первой линии терапии тяжелых и резистентных форм акне. В 2010 г. на российский рынок вышел препарат Акнекутан – изотретиноин, произведенный по технологии LIDOSE. Кроме изотретиноина, в состав препарата входят дополнительные компоненты: Гелюцир® (смесь эфиров стеариновой кисло-

ты полиэтиленоксида и глицерина), очищенное соевое масло и Спан 80® (сорбитан олеат – смешанные эфиры олеиновой кислоты и сорбита). Жирорастворимые вещества в составе препарата Акнекутан способствуют увеличению процента растворенной фракции изотретиноина на 13,5% и, соответственно, усвояемости действующего вещества в желудочно-кишечном тракте. Технология LIDOSE позволила увеличить биодоступность изотретиноина на 20%, снизить разовую и курсовую дозировку изотретиноина на 20% при сохранении терапевтической эффективности препарата.

На сегодняшний день во всем мире накоплен большой опыт практического применения изотретиноина для лечения акне. В основном его назначают пациентам с тяжелыми



Профессор, д.м.н.  
М.М. Тлиш

формами акне или акне, не поддающимися другим видам терапии. Профессор М.М. Тлиш поделилась опытом использования препарата Акнекутан в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми и резистентными формами акне. В качестве первого примера она рассмотрела случай пациентки с акне, в анамнезе которой два года

<sup>8</sup> Leyden J.J., Hickman J.G., Jarratt M.T., et al. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. J. Cutan. Med. Surg. 2001; 51 (1): 37–42.



безуспешной терапии системными и наружными антибиотиками, топическими ретиноидами. После обследования назначена терапия Акнекутаном. Уже через месяц от начала терапии у больной отмечено уменьшение общего количества высыпаний. После окончания лечения наблюдалось клиническое выздоровление.

В практике дерматолога встречаются пациенты с выраженными психоэмоциональными расстройствами на фоне экскориированных акне и неоднократных предшествующих хирургических вскрытий нагноившихся элементов, склонностью к заживлению с образованием рубцов. Назначение таким пациентам системного изотретиноина позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта, способствует повышению качества жизни больных.

Несмотря на широкое применение изотретиноина, актуальными остаются вопросы выбора оптимальной дозы препарата. Терапевтическая эффективность Акнекутана и его побочное действие зависят от дозы и варьируют у разных пациентов. Поэтому важным условием при назначении Акнекутана является соблюдение тактики индивидуального подбора доз в ходе лечения. Стартовая суточная доза Акнекутана составляет 0,4 мг/кг с постепенным увеличением до максимально переносимой дозы.

По словам докладчика, иногда в реальной практике возникают особые клинические ситуации в лечении пациентов с наиболее тяжелыми формами акне, такими как фульминантные акне, подрывающий фолликулит Гоффмана, триада акне, включающая конглобатные акне, гнойный гидраденит и декальвирующий фолликулит.

Согласно современным рекомендациям по лечению акне и на основе практического опыта ведения пациентов, больным с тяжелым течением акне назначают преднизолон 0,5 мг/кг в сутки в течение 10 дней до начала регресса высыпаний. После этого пациентам показано применение Акнекутана в дозе 8 или 16 мг через сутки. При этом следует помнить, что дозу изотретиноина увеличивают постепенно, а дозу глюкокортикостероида так же медленно снижают<sup>9</sup>. Опубликованы данные, подтверждающие, что повышение общей кумулятивной дозы изотретиноина до 220 мг/кг значительно снижает риск рецидива без значительного увеличения побочных эффектов у пациентов с тяжелыми или резистентными к лечению формами акне. Применение низких доз изотретиноина (0,2–0,3 мг/кг в сутки) допустимо у пациентов с папуло-пустулезными акне средней степени тяжести и неэффективно при тяжелых формах акне<sup>10</sup>.

Большинство клинических испытаний изотретиноина проводится с участием пациентов в возрасте 12 лет и старше. Поэтому на данный момент недостаточно доказательств безопасности и эффективности терапии изотретиноином у детей младше 12 лет. Однако в опубликованном в 2022 г. исследовании получены новые данные о влиянии терапии изотретиноином в раннем детстве на рецидив акне. Изотретиноин применялся у 90 детей в возрасте 9–18 лет с акне на лице легкой, средней и тяжелой степени, с последующим наблюдением после терапии в течение восьми лет. Показано, что большое количество комедонов или воспалительных элементов у детей до пубертата связано с последующим развитием тяжелой

формы акне, частыми рецидивами, особенно в женской группе. Сделан вывод, что раннее и краткосрочное применение изотретиноина может снижать риск возникновения акне в будущем. Раннее лечение может свести к минимуму негативное воздействие акне на качество жизни пациентов<sup>11</sup>.

По данным докладчика, у пациентов в возрасте 14–15 лет, страдающих среднетяжелыми и тяжелыми формами акне, применение Акнекутана в течение девяти месяцев привело к клиническому улучшению и в последующем – выздоровлению. Результаты применения препарата Акнекутан указывают на высокий уровень его эффективности и переносимости у подростков<sup>12</sup>.

Еще одной нестандартной ситуацией, с которой сталкиваются практикующие врачи, является медленный ответ на терапию изотретиноином. У некоторых пациентов сохраняется значительная активность акне спустя шесть месяцев терапии изотретиноином.

Медленный ответ на терапию изотретиноином в ряде случаев наблюдается у пациенток с микроаденомой гипофиза, пролактиномой, синдромом поликистозных яичников. Пациенток с подозрением на микроаденому гипофиза необходимо направить на магнитно-резонансную томографию головного мозга, консультацию эндокринолога. После верификации диагноза и назначения терапии эндокринологом рекомендуется продолжить лечение Акнекутаном.

Наличие у пациента стойких папуло-пустулезных акне может также замедлять терапевтический ответ на лечение изотретиноином. В таких случаях медленный ответ на терапию не является показанием для

<sup>9</sup> Greywal T., Zaenglein A.L., Baldwin H.E., et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 77 (1): 109–117.

<sup>10</sup> Landis M.N. Optimizing isotretinoin treatment of acne: update on current recommendations for monitoring, dosing, safety, adverse effects, compliance, and outcomes. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020; 21 (3): 411–419.

<sup>11</sup> Brzezinski P., Wollina U., Smigielski J., Borowska K. The use of isotretinoin in acne therapy in early childhood and its effect on the occurrence of acne symptoms later in life. Eight-year follow-up. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022; 39 (4): 682–687.

<sup>12</sup> Тлиш М.М., Елистратова А.С., Глузмин М.И. Практические аспекты применения изотретиноина в лечении акне у подростков. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2013; 4: 85–90.

# Акнекутан®

## ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

### ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне\*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов\*



### ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина\*\*
- Сокращение суточной и курсовой доз\*\*
- Снижение зависимости от приема с пищей\*\*\*

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.  
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

[www.jadran.ru](http://www.jadran.ru)

\*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. EuropeanDermatologyForum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEurAcadDermatolVenereol 2012; 26: 1: 1–29.  
\*\*Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А.  
\*\*\* Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.  
РУ: ЛСР - 004782/09 от 16.06.2009.



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



отмены препарата. У пациентов со стойкими папуло-пустулезными акне необходимо продолжить назначенную терапию. Клинический опыт показывает, что через 12 месяцев лечения Акнекутаном у пациентов со стойкими папуло-пустулезными акне наступает улучшение или полное клиническое выздоровление.

Кроме того, медленный ответ на терапию может наблюдаться у больных с закрытыми комедонами, особенно макрокомедонами. По словам профессора, спустя 18 месяцев терапии Акнекутаном у пациента с закрытыми комедонами отмечена выраженная положительная динамика в отношении уменьшения объема высыпаний, клиническое улучшение акне.

При медленном ответе на терапию изотретиноином следует помнить, что большинство пациентов с закрытыми комедонами в конечном итоге удовлетворительно реагируют на лечение, но для этого может потребоваться 18–24 месяца терапии. Важно при этом помнить, что повышение суточной дозы Акнекутана у таких больных редко приносит пользу. Поэтому и врачу, и пациенту в ходе терапии нужно проявить терпение и настойчивость.

В случае отсутствия ответа пациентов с акне на терапию изотретиноином необходимо уточнить правильность поставленного диагноза. Так, акне следует дифференцировать от мелкоузелкового саркоидоза, плоских бородавок, патомимии, психогенных эксфолиаций.

Следует отметить, что изотретиноин необходимо с осторожностью назначать пациентам с сопутствующей патологией. Изотретиноин противопоказан больным с печеночной недостаточностью, повышением уровня трансаминаз в три раза и более, выраженной гиперлипидемией (уровень триглицеридов выше 800 мг/дл или 9 ммоль/л), гипервитаминозом А. На фоне приема изотретиноина в редких случаях могут наблюдаться

изменения в лабораторных анализах, в частности транзитное повышение уровня трансаминаз и холестерина. По некоторым данным, существует небольшая часть пациентов с акне, у которых при приеме изотретиноина может развиваться депрессия. Однако роль изотретиноина в развитии психических нарушений и депрессии остается недоказанной, поэтому следует взвешивать риски и преимущества в каждом конкретном случае<sup>13</sup>.

По словам профессора М.М. Тлиш, иногда длительное применение изотретиноина вызывает побочные кожные явления. У пациентов развиваются хейлит, сухость кожи и слизистых оболочек. У некоторых пациентов наблюдается первоначальное ухудшение течения акне в первый месяц лечения, чаще всего связанное со слишком высокой дозой изотретиноина для данного пациента. В таких случаях показаны уменьшенные дозы препарата и уход за кожей. В большинстве случаев данные побочные эффекты от лечения изотретиноином не являются поводом для отмены препарата<sup>14</sup>.

При ведении пациентов с акне следует учитывать факторы, которые способствуют развитию рецидива после терапии изотретиноином: раннюю отмену системной терапии на фоне сохраняющихся симптомов акне, наличие большого числа макрокомедонов и/или локализацию высыпаний на туловище, чрезмерную себорею после прекращения терапии, дебют акне в возрасте до 14 лет или после 25 лет, наличие синдрома поликистозных яичников, семейный анамнез, курение.

Профилактика и коррекция побочных эффектов изотретиноина направлены на снижение риска обострения кожного процесса на фоне системной терапии. При обострении пациентам можно назначать топические антибактериальные и противовоспалительные средства, например

препарат Зеркалин (1% спиртовой раствор клиндамицина). Он обладает двойным механизмом противовоспалительного действия, антикомедогенным эффектом. Благодаря спиртовой основе Зеркалин отличается глубоким проникновением в кожу, дополнительным антисептическим эффектом.

Кроме того, важным условием успеха терапии пациентов с акне является применение эмолентов с самого начала лечения изотретиноином. Крем Перфэктоин – современное и эффективное негормональное средство против сухости кожи. В состав крема Перфэктоин входят Эктоин-гидрокомплекс и Липооптимум-комплекс природного происхождения, которые восстанавливают оптимальный уровень увлажнения, водно-липидный баланс и барьерную функцию кожи. Применение крема Перфэктоин в комплексной терапии акне позволяет предотвратить возможные побочные эффекты системной терапии, повысить приверженность пациентов к лечению и терапевтическую эффективность лечения.

Подводя итог, профессор М.М. Тлиш подчеркнула, что изотретиноин на сегодняшний день является наиболее патогенетически обоснованным средством для лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне. Своевременное, обоснованное и грамотное применение препарата Акнекутан в терапии акне позволяет получить хороший клинический эффект, минимизировать риск образования рубцов и значительно улучшить качество жизни пациента. В подавляющем большинстве случаев препарат переносится хорошо.

Лечение акне должно основываться на доказательных принципах и данных реальной клинической практики. Назначение препаратов с доказанной эффективностью в отношении акне позволяет добиться стойкого эффекта и повысить приверженность пациентов лечению. ●

<sup>13</sup> Kridin K., Ludwig R.J. Isotretinoin and the risk of psychiatric disturbances: a global study shedding new light on a debatable story. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2023; 88 (2): 388–394.

<sup>14</sup> Bettoli V., Guerra-Tapia A., Herane M.I., Piquero-Martín J. Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: reflections on 35 years of experience. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2019; 12: 943–951.

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## 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

*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.*



## Современные фотопротективные препараты: кому рекомендовать и как выбрать?

*Защита от ультрафиолетовых лучей является значимой проблемой современной дерматологии и косметологии. Особенности фототипов кожи и фотостарения, а также рациональному выбору фотозащитного средства в соответствии с фототипом, возрастом и фотостарением было посвящено выступление д.м.н., профессора кафедры дерматологии и венерических болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Николая Георгиевича КОЧЕРГИНА. Особый акцент был сделан на эффективности и переносимости нового фотопротективного средства Барьесан 100. Выступление профессора Н.Г. Кочергина состоялось при поддержке Дерматологических Лабораторий Урьяж в рамках Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет» (Москва, 12 мая 2023 г.).*



**Н**аиболее существенным фактором, индуцирующим рак кожи, меланому, фотостарение и ряд пигментных нарушений, является ультрафиолетовое (УФ) излучение. Основной спектр УФ-излучения представлен коротковолновыми лучами С (UVC), средневолновыми лучами В (UVB) и длинноволновыми лучами А (UVA). Наиболее агрессивные лучи С, как и космические, гамма-рентгеновские, не проникают через озоновый слой атмосферы. Лучи А и в меньшей степени лучи В, проходя сквозь озоновый слой, достигают поверхности Земли. Считается, что именно они максимально повреждают кожу.

В 1975 г. Томас Фицпатрик (Tomas Fitzpatrick) предложил классификацию фототипов кожи, включающую шесть типов.

Тип I (кельтский) представлен очень светлой кожей розовато-бежевого или молочно-белого оттенка с большим количеством веснушчатых образований. Как правило, люди этого типа имеют светлые рыжеватые волосы, голубые или светло-серые глаза. Обладателям кожи кельтского типа не рекомендуется подвергать ее действию солнечных лучей – за-

гореть чаще всего не удается, а вероятность получения солнечных ожогов очень высока. Люди этого типа особенно нуждаются в эффективной фотозащите.

Тип II (нордический) характеризуется светлой кожей, иногда присутствуют веснушки. Цвет волос колеблется от светлорусых до светло-каштановых, цвет глаз – голубого, серого или зеленоватого оттенка. Представителям такого типа случается иногда слегка загореть, но чаще всего их кожа просто обгорает, поэтому им необходима фотопротекция.

Тип III (темный европейский) имеет смугловатую кожу или цвета слоновой кости, практически без веснушек. Цвет глаз – светло-карий, волос – от темно-русого блондина до светлого либо темного шатена. Кожа данного фототипа легко загорает и покрывается равномерным загаром. Тем не менее следует осторожно контактировать с солнцем и использовать фотопротективные средства, поскольку возможно обгорание.

Тип IV (средиземноморский) представлен довольно темным, смуглым оттенком кожи. Цвет глаз – темный (черный или карий), цвет волос – темно-ко-

ричевый или черный. Кожа такого типа легко поддается загару, он быстро схватывается и держится довольно длительное время. Такая кожа никогда не обгорает, но пренебрегать фотозащитными средствами не стоит, поскольку в противном случае это может привести к преждевременному старению кожи.

Никогда не обгорает кожа у людей с типом V (азиатский), имеющих темно-коричневую кожу с желтоватым оттенком, и типом VI (африканский) с очень черной, иссиня-черной кожей.

Сегодня превентивная роль фотопротекции в отношении многих заболеваний и «внешнего» старения кожи у специалистов не вызывает сомнения.

Наиболее чувствительными к УФ-облучению являются дети и подростки, что обусловлено физиологическими особенностями организма (снижена защитная функция кожи, ограничены возможности терморегуляции, повышена функция сальных желез). При этом половину дозы всех УФ-лучей они получают до 20-летнего возраста. Инсоляция в детстве способствует появлению невусов, которые считаются фактором риска развития меланомы.

# URIAGE

EAU THERMALE



Реклама

## БАРЬЕСАН 100

Эмульсия SPF50+  
для экстремальной защиты

Средство фотозащиты с ультралегкой текстурой для детей (+4) и взрослых, имеющих проявления кожных заболеваний, обостряющиеся под воздействием УФ-лучей или склонных к ним.





Различают универсальное старение кожи и фотостарение. Универсальное старение есть неизбежное изменение (угасание) кожи, непосредственно связанное с течением времени. Фотостарение наслаивается на естественное старение в результате неизбежной хронической инсоляции. Проявлениями старения кожи являются ксероз, эластоз, истончение кожи, снижение потоотделения. Более 80% лиц старше 70 лет имеют кожные болезни.

Ксероз, или сухость кожи любой природы, считается наиболее частым проявлением старения. Клинически ксероз проявляется в виде шершавой, грубой, иногда шелушащейся кожи, зачастую имеющей блеклый вид. Ксерозы являются причиной дискомфорта и часто сопровождаются зудом.

Выделяют физиологический, ятрогенный и патологический ксероз. Но для всех ксерозов характерными проявлениями являются нарушение кератинизации в виде утолщения рогового слоя, возможного паракератоза, а также более или менее значительные нарушения гидратации в виде снижения концентрации воды в клетках рогового слоя, увеличения неощутимой потери воды, дефицита гидролипидной пленки.

Безусловно, пациентам с гиперчувствительностью к УФ-лучам с очень светлой кожей, актиническим кератозом и карциномой, идиопатическим фотодерматозом, фототоксичностью и фотосенсибилизацией, генетически обусловленными фотодерматозами и заболеваниями, необходим очень высокий уровень фотозащиты.

Два века назад во французской деревушке Урьяж-ле-Бен был

открыт термальный центр, получивший аналогичное название. Термальная вода Урьяж – это природная изотоническая вода с наиболее сбалансированным содержанием минеральных солей и олигоэлементов. Она увлажняет, смягчает, оказывает противовоспалительное и заживляющее действие, укрепляет кожный барьер, способствует восстановлению и сохранению целостности гидролипидной пленки.

Термальная вода Урьяж входит в состав дермато-косметических продуктов, разработанных Дерматологическими Лабораториями Урьяж, в том числе солнцезащитной гаммы для взрослых и детей Барьесан (Bariesun).

Особого внимания заслуживает новое фотопротективное средство Урьяж Барьесан 100 Эмульсия SPF 50+ для экстремальной защиты – это оптимальное решение для лиц с гиперчувствительной кожей, которым необходима максимальная защита от воздействия УФ-лучей. Важно, что этот продукт без ароматизаторов рекомендован к применению у детей с четырех лет и взрослых и благодаря своему уникальному составу обеспечивает коже тройную защиту: надежную фотозащиту, защиту от свободных радикалов и клеточную защиту<sup>1-3</sup>. УФ-фильтры обеспечивают защиту от длинных и коротких UVA- и UVB-лучей, а запатентованный комплекс PVP + Poliquaternium оптимизирует фотозащиту, ограничивая проникновение химических фильтров, удерживая их на поверхности кожи. Термальная вода Урьяж не только увлажняет и успокаивает, но и в синергии с витаминами С и Е осуществляет антиоксидантную защиту, предо-

твращает образование свободных радикалов. В основе Барьесан 100 эмульсии SPF 50+ для экстремальной защиты – новый патент TELOMERES PROTECT, разработанный Дерматологическими Лабораториями Урьяж, который ограничивает образование коротких теломеров, способствуя уменьшению повреждения клеток и старения кожи, акваспонжины защищают кожу от потери влаги. Клинические данные подтверждают хорошую переносимость данного средства и соответствие требованиям пациентов.

В исследовании была продемонстрирована ее высокая эффективность у пациентов с пигментной ксеродермией. Применение Барьесан 100 эмульсии SPF 50+ способствовало уменьшению сухости кожи и среднего размера пигментированных пятен, потери пигмента при пигментных нарушениях, характеризовалось отсутствием изменений при актиническом кератозе, новых предраковых и злокачественных поражений.

Использование Барьесан 100 эмульсии SPF 50+ обуславливает повышение комплаентности пациентов. По данным клинического исследования, 100% его участников отметили, что эмульсия легко наносится и не имеет липкости, 95% оценили ее приятную текстуру, 91% – отсутствие после нанесения белых следов, 86% – ее некомедогенность, 82% – сухой финиш.

Средство выпускается во флаконе-помпе без доступа воздуха 50 мл и показано к применению детям с четырех лет и взрослым с непереносимостью солнца, заболеваниями кожи, чувствительными к УФ-лучам, и с очень светлым фототипом кожи. ●

<sup>1</sup> Moysan A., et al. Assessment of protective anti-oxidant properties of Uriage Thermal Water. Study on human skin fibroblasts in culture. Poster WCD-Paris 2002.

<sup>2</sup> Joly F., Branka J.-E. Thermal water from urriage-les-bains exerts DNA protection, induction of catalase activity and claudin-6 expression on UV irradiated human skin in addition to its own antioxidant properties. JCDSA. 2014; 4: 99–106.

<sup>3</sup> Joly F., Branka J.-E., Darnis E. Telomere protective effects of a cyanobacteria phycocyanin against blue light and UV irradiations: a skin anti-aging and photo-protective agent. JCDSA. 2019; 9: 336–345.



# КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием  
г. Санкт-Петербург | «Петроконгресс»

## 12 – 13 октября

- ВХОД СВОБОДНЫЙ
- ТРАНСЛЯЦИЯ НЕ ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ
- ОЧНЫЙ ФОРМАТ
- ТРЕБУЕТСЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ
- ПЛАНИРУЕТСЯ ПОДАЧА ДОКУМЕНТОВ НА ПОЛУЧЕНИЕ БАЛЛОВ СИСТЕМЫ НМО

### СЕКЦИИ:

- Электронейромиография и ультразвуковое исследование нервов
- Нейрореабилитация заболеваний нервной системы и не только
- Принципы и технологии нейромодуляции боли
- Интеграция нейронаук и клинической медицины
- УЗИ сосудов шеи и головы в диагностике цереброваскулярных заболеваний
- Транскраниальная магнитная стимуляция
- Электроэнцефалография
- Нейроортопедия
- Нейрофизиология, нейропсихология и нейропсихиатрия
- Полисомнография

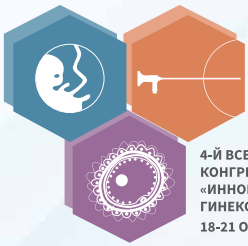
**100**  
выступлений  
ежегодно

до **500**  
посетителей уже  
10 лет подряд



Зарегистрироваться на сайте или подать заявку  
на устный доклад можно на сайте конференции.

<https://книн.рф/>



4-Й ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«ИННОВАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ,  
ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ»  
18-21 ОКТЯБРЯ 2023



Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. ак. И.П. Павлова

# 4-Й ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ИННОВАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ»

## 18-21 ОКТЯБРЯ 2023

### ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
- ФГБОУ ВО «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА» МИНЗДРАВА РФ
- РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ
- КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
- ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА

### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГРАММЫ КОНГРЕССА

#### ИННОВАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ:

- ведение физиологической беременности, современные подходы к прегравидарной подготовке;
- беременность и роды высокого риска;
- многоплодная беременность;
- тромбофилические состояния у беременных;
- иммуномодулирующая терапия при планировании и ведении беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом;
- функциональная оценка состояния плода при беременности и в родах;
- преждевременные роды - пути профилактики, ведение;
- аномалии родовой деятельности: диагностика, методы коррекции;
- акушерские кровотечения - пути профилактики, методы коррекции;
- акушерский сепсис - современные алгоритмы лечения;
- резус-сенсбилизация - современные протоколы;
- критические состояния плода, медицина плода;
- фетальная хирургия.

#### ИННОВАЦИИ В ГИНЕКОЛОГИИ:

- новые аспекты этиологии и патогенеза эндометриоза; боль и эндометриоз (механизмы развития, пути преодоления);
- современные подходы к диагностике и лечению эндометриоза;
- лапароскопия в лечении распространенного эндометриоза;
- внутриматочная хирургия (офисная гистероскопия, гистероскопический шейвер);
- противоспаечные технологии;
- инновации хирургического гемостаза;
- лапароскопическая гистерэктомия (базовая операция или высокая технология?);
- онкогинекология (расширенная лапароскопическая гистерэктомия, парааортальная лимфаденэктомия);
- нерв-сохраняющие операции при доброкачественной и онкологической патологии гениталий;
- лапароскопические и вагинальные методы лечения пролапса тазовых органов и недержания мочи (только инновации);
- ультрасовременные синтетические материалы в хирургии тазового дна;
- инновации органосберегающих технологий в гинекологии;
- роботические технологии;
- современные методы фармакотерапии в гинекологии;
- современные технологии в анестезиологическом обеспечении гинекологических больных.

#### ИННОВАЦИИ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ:

- вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) у больных с эндометриозом, аденомиозом и миомой матки;
- онкофертильность;
- протоколы ВРТ при новообразованиях яичников;
- персонализированные подходы к проведению контролируемой стимуляции овуляции;
- современные подходы к ведению пациентов с "бедным" ответом;
- генетическое консультирование;
- генетический хромосомный скрининг эмбрионов;
- технологии секвенирования;
- селективный перенос одного эмбриона - оценка морфологии ооцитов и эмбрионов, технологии Time-Laps, прогностические модели;
- применение мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у пациенток с атрофией эндометрия;
- контроль качества лаборатории ВРТ, вопросы безопасности, управление рисками;
- успехи криобиологии, новые возможности культивирования примордиальных фолликулов из овариальной ткани до стадии зрелых ооцитов;
- технологии In vitro maturation.

Подробная информация и регистрация

**MEDFORUM.ONLINE**

Формат проведения: online, offline

Реклама



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**

**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**

**И УБЕДИТЕСЬ**

**САМИ!**



# GALDERMA

EST. 1981

НА  
**60%**

больше† пациентов достигли результата «чистая кожа» («clear» IGA=0)\* по сравнению с метронидазолом‡§



**СОЛАНТРА®**

1% ИВЕРМЕКТИНА КРЕМ

# ВРЕМЯ ПЕРЕМЕН



1 РАЗ В ДЕНЬ<sup>1</sup>



† Основной конечной точкой исследования считалось относительное (%) уменьшение числа воспалительных элементов в период от исходной оценки до конца 16-й недели; эффективность крема СОЛАНТРА® статистически значимо превышала эффективность крема с метронидазолом, 0.75% (83% по сравнению с 73,7%;  $p < 0,001$ ) к 16-й неделе<sup>2</sup>

‡ (34,9–21,7)/21,7=0,608; данный показатель свидетельствует о том, что число пациентов с результатом «чистая кожа» (IGA 0;  $n=167$ ) в конце периода лечения (16-я неделя) в группе, применявшей крем СОЛАНТРА®, было на 60% больше, чем в группе, применявшей крем с метронидазолом 0,75% ( $n=105$ )<sup>2</sup>. Многоцентровое, слепое для исследователя, рандомизированное исследование III фазы в параллельных группах, по сравнению с эффективностью и безопасностью препарата Солантра®, крем для наружного применения ивермектин 1%, один раз в сутки с 0,75% кремом метронидазола два раза в сутки у 962 пациентов в возрасте 18 лет и старше с умеренными или тяжелыми воспалительными элементами при розацеа (показатель IGA 3 или 4) в течение 16-недельного периода лечения<sup>1</sup>

§ Выраженность розацеа, оцениваемая исследователем по 5-бальной шкале общей оценки исследователя (IGA) для определения успешности лечения, соответствовала результатам «чистая кожа» (IGA 0) или «почти чистая кожа» (IGA 1). Конечная оценка IGA 0 означает результат «чистая кожа» – полное отсутствие воспалительных элементов

† Almost is not clear – почти чисто не значит чисто (дословный перевод с английского языка)

\* IGA (Investigator Global Assessment scale) – шкала общей оценки исследователя, от 0 до 4-х баллов, где (IGA=0) – чистая кожа «clear», отсутствие воспалительных элементов, нет эритемы; а 4 балла (IGA=4) – тяжелая степень

1. Инструкция по медицинскому применению крема Солантра® (ивермектин 1%) РУ ЛП-003692

2. Taieb A, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol 2015;172:1103–1110

ООО «ГАЛДЕРМА», Россия 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 15, этаж 34, офис 34.01, тел.: +7 (495) 540-50-17, e-mail: PV.Russia@galderma.com

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RU-SOC-2200015\0723